UDC 547. 831. 7

215. 谷田 博： ヒノリン系アミノ N-オキシドのニトロ化に関する研究*

Hiroshi Tanida : Studies on the Nitration of Quinoline-homolog N-Oxides.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

Reaction of benzoyl nitrate with 2,4-dimethylquinoline 1-oxide and lepidine 1-oxide in chloroform solution at room temperature was examined. The products obtained from the quinoline compound were 3-benzoyloxy-2,4-dimethylquinoline (syrup; picrate of needles, m.p. 235~237°), 2-benzoyloxylepidine (prismatic crystals, m.p. 80~82°; picrate of prisms, m.p. 146~148°), and a small amount of yellow needles, m.p. 185~187°, $C_{22}H_{16}O_2N_4$ (assumed to be a glyoxime superoxide-type compound³⁾), besides recovery of 27% of the starting material (Chart 1, II). Lepidine 1-oxide produced 3-benzoyloxylepidine (needles, m.p. 18~20°; picrate of microneedles, m.p. 214~215°) besides recovery of 40% of the oxide (Chart 1, III). In both cases, a large amount of the starting material was recovered and the compounds formed by this reaction were those expected to be produced by the action of benzoic anhydride and not the 3-nitro derivatives. This supports the assumed mechanism (Chart 1, I) forwarded by Ochiai and Kaneko¹⁾ for the formation of 3-nitroquinoline 1-oxide from quinoline 1-oxide by the action of benzoyl nitrate.

Quinoline 1-oxide forms a stable complex of m.p. 157.5~158.5° with boron trifluoride. Its nitration with benzoyl nitrate under the same conditions as above afforded 4-nitroquinoline 1-oxide in 54% yield and the reaction mechanism shown in Chart 1 was forwarded. Nitration of the boron trifluoride-complex with acid mixture at 15~20° chiefly produces 5- and 8-nitro derivatives, with a small amount of 4-nitro compound as a by-product.

(Received March 1, 1958)

落合, 金子¹⁾は Chinolin-N-oxyd にクロロホルム溶媒中, Benzoylnitrat を作用させて, 3-Nitrochinolin-N-oxyd を, また落合, 谷田²⁾は Chinaldin-N-oxyd から同条件で, 3-Nitrochinaldin-N-oxyd 及び, 2-Benzoyloxymethylchinolin を得たことを報告し, そのニトロ化機構は 4 位に Benzoyl-anion の附加が中間体として反応に関与すると推定した (Chart 1. (I)). 著者は今回この反応の機構を更に解明するために, 4-置換ヒノリンである 2,4-Dimethylchinolin-N-oxyd と, Lepidin-N-oxyd に Benzoylnitrat によるニトロ化を実施した.

先ず 2,4-Dimethylchinolin-N-oxyd のクロロホルム溶液に冷却下等 mol より, やゝ過剰の Benzoylnitrat を加え, 時々振盪し乍ら室温に数日放置する. 反応混合物から, 27% の回収原料の他に成績体として 3 種 (A) (Pikrat: 黄色針晶, Fp 235~237°), 無色プリズム晶 Fp 80~82° (B) (Pikrat: 黄色プリズム晶, Fp 146~148°), 及び少量の黄色針晶 Fp 185~187° (C) を得た. 前 2 者はその Pikrat の組成 $C_{18}H_{15}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致し, 濃塩酸と加熱することによつて安息香酸とそれぞれ, 3-Oxy-2,4-dimethylchinolin 及び, 2-Oxymethyllepidin を得た所から, (A) は 3-Benzoyloxy-2,4-dimethylchinolin, (B) は 2-Benzoyloxymethyllepidin と決定した. また針晶 (C) はその組成 $C_{22}H_{16}O_2N_4$ に一致し, 融点以下にて昇華し美麗なる骸子晶を生ずる. 本物質は核置換ニトロ化体でなくて, 前報²⁾ Chinaldin におけると同様 2 位の活性メチル基の変化した Glyoxim-su-

* 本研究は, 落合英二: 芳香環状異項環の分極(第 125 報)(Eiji Ochiai: Polarization of Aromatic Heterocyclic Compounds. CXXV)である. 第 124 報: 本誌 78, 613 (1958).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo. Present address: Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 落合, 金子: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 56 (1957).

2) 落合, 谷田: Ibid 5, 313 (1957).

Chart 1.

peroxyd 型と推定する化合物に対応する化合物を生成したものと推定したが、極めて少量のため精査出来なかつた。

次で Lepidin-N-oxyd を全く同様条件下、ニトロ化すれば 40% の回収原料の他に成績体として無色小針晶 Fp 18~20° (D) (Pikrat : Fp 214~215°) を得た。この Pikrat の組成 $C_{17}H_{13}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致し、塩酸と加熱することにより安息香酸及び 3-Oxylepidin を得た所から、(D) は 3-Benzoyloxylepidin と決定した。

依つて、2,4-dimethylchinolin-N-oxyd 及び Lepidin-N-oxyd の Benzoylnitrat のニトロ化によつては、核置換ニトロ化物は得られず、N-oxyd に酸無水物が反応した場合と同様に Benzoyloxy 体の生成のみが認められた。この事実は 3-Nitro 体を得るためには、4 位が空いていることを必要とすることを示し、前述の機構の推定に合致するものである。

次に著者はニトロ化の優秀な触媒である BF_3 が Chinolin-N-oxyd と結晶性 Komplex を作ることを見出したので予想される電子吸引力の影響を知る目的で、ニトロ化に対するこのものの挙動を調べた。先ず硫酸によるニトロ化の生成物は、5, 8 置換のモノニトロ化体で、その実験結果は Table I の如く、生成物の温度による変化は落合、岡本³⁾の Chinolin-N-oxyd の硫酸によるニトロ化の温度効果の報告と大きな変化はないが、唯低温において 4-ニトロ体の副成率がやゝ多いことが認められる。

Table I.

	Reaction conditions			Reaction products		
	Temp. (°C)	Hrs.	4-NO ₂ deriv.(%)	5-NO ₂ deriv.(%)	8-NO ₂ deriv.(%)	Total(%) (Cryst.)
Ex. 1	15~20	1.5	4.5	26.4	26.4	64.1
Ex. 2	45~48	4.5	11.8	24.7	23.6	61.8

Note : 98% H_2SO_4 and conc. HNO_3 (d 1.42) 1.15 mol. eq.

次で Chinolin-N-oxyd- BF_3 -Komplex をクロロホルム溶媒中、Benzoylnitrat によるニトロ化を行つた。即ち Komplex をクロロホルム中に懸垂し乍ら、水冷下に Benzoylnitrat を加え、室温に数日放置すれば原結晶は次第に溶解して反応する。得られたニトロ化物は 4-Nitroderivat のみであつて、3-, 5- 及び 8-Mononitroderivat を与えず、而も低温において 4-Nitrochinolin-N-oxyd⁴⁾ を得ることは興味ある結果と考えられる。得量は 54% でその生成機構は Chart 1 (V) の如くであると推定する。

本研究は東京大学薬学部で落合教授の御指導によつたもので、茲に厚く感謝の意を表します。又終始激励を賜つた塩野義製薬研究所長武田健一博士並びに研究員沢 芳郎博士及び元素分析を施行せられた東大薬学部中央分析室の諸氏に厚く感謝します。

実 験 の 部

2,4-Dimethylchinolin-N-oxyd と Benzoylnitrat の反応 2,4-dimethylchinolin-N-oxyd 無水物 2.0 g を $CHCl_3$ 25 cc にとかし、水冷下 Benzoylnitrat 2.3 cc を加え、そのまゝ時々振りまぜ乍ら数時間反応、その後室温に数日放置。反応成績物を水と振り、次いで $NaHCO_3$ 水溶液で洗い安息香酸除去、更に 10% HCl で充分洗い最後に再び $NaHCO_3$ 水溶液で洗う。 HCl 洗液は K_2CO_3 アルカリ性として $CHCl_3$ 抽出、抽出エキスを回収原料 N-Oxyd 540 mg (Pikrat として確認す) を得。 $CHCl_3$ 層は $MgSO_4$ 乾燥後、溶媒留去して残渣をベンゾール・ $CHCl_3$ (1:1) にとかし、Fluorisil 120 cc でクロマトグラフにかけ、先ず飴状物 680 mg を得、これは更にベンゾールにとかしアルミナクロマトグラフで分離し、(A) ベンゾール流出部、飴状物 550 mg (Pikrat : 黄色針晶, Fp 235~237°. 多量の EtOH より再結), (B) ベンゾール・ $CHCl_3$ 混液流出部、無色プリズム晶 110mg, Fp 80~82° (石油エーテル・ベンゾール混液から再結晶)。Pikrat : 黄色プリズム晶 Fp 146~148° (EtOH). $C_{18}H_{15}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (Fp 235~237°) 計算値 C 56.92, H 3.58, N 11.06, 実験値 C 56.99, H 3.57, N 10.93. $C_{18}H_{15}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (Fp 146~148°) 実験値 C 56.85, H 3.24, N 10.56.

次で Florisil-Column より Me_2CO 含有 $CHCl_3$ 流出部より結晶性物質 100 mg (C) を得、これを $CHCl_3$ 溶媒 Al_2O_3 で更にクロマトグラフにより精製して得た結晶を Me_2CO より再結晶、黄色針晶, Fp 185~187° (Fp 以下で昇華) 25 mg を得。 $C_{22}H_{16}O_2N_4$ 計算値 C 71.72, H 4.38, N 15.21, 実験値 C 71.98, H 4.50, N 15.15.

(A) 及び (B) の証明 両者共各々 konz HCl と水浴上 1 時間加熱し、冷後、 Et_2O と振る。 Et_2O 層より酸性成分として安息香酸を得。 HCl 層は K_2CO_3 アルカリ性として、 Et_2O 抽出して (A) の場合は無色柱晶, Fp 200~202° ($MeOH \cdot AcOEt$ 混液より)、標品と混融により、3-Oxy-2,4-dimethylchinolin なることを証明、(B)

3) 落合、岡本：本誌 70, 384 (1950).

4) 脚註 3) によれば 4-Nitrochinolin-N-oxyd を混酸により得るには 60° 以上の温度が必要である。

の場合は無色プリズム晶, Fp 74~75° (ベンゾールより再結). Pikrat: 黄色針晶 Fp 161~163° (MeOH). 標品と混融により, 2-Oxymethyllepidin なることを証明. 依つて原物質 (A) 及び (B) はそれぞれの Benzoylester である. なお標品は古川⁵⁾の方法に従い合成した.

Lepidin-N-oxyd と Benzoylnitrat の反応 Lepidin-N-oxyd 無水物 1.02 g を CHCl_3 25 cc にとかし, Benzoylnitrat 1.3 cc を前記と全く同様に反応, 処理する. 回収原料 400 mg を得. 酸, NaHCO_3 水溶液で洗う, CHCl_3 層は MgSO_4 乾燥後, 溶媒留去し残渣をベンゾール・ CHCl_3 (1:1) にとかし, Florisil 75 cc でクロマトグラフにかけ, 先ず餡状物 300 mg を得, これを更に Al_2O_3 クロマトグラフで精製し, 無色小針晶 140 mg, Fp 18~20° を得. Pikrat: Fp 214~215° (MeOH). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 56.10, H 3.28, N 11.38, 実験値 C 55.93, H 2.99, N 11.41, 上記と同様に HCl けん化により安息香酸及び 3-Oxylepidin 無色骸子晶, Fp 201.5~203° (減圧昇華精製)⁶⁾ を得. 故に, 3-Benzoyloxylepidin と決定した. ニトロ化物と考えられる成績体は得られなかつた.

Chinolin-N-oxyd- BF_3 -Komplex Chinolin-N-oxyd 無水物 1.95 g を CHCl_3 にとかし, BF_3 -Ätherat 2 g の Et_2O 溶液を加える. 直ちに発熱して反応, 結晶析出, これを濾取, CHCl_3 で洗浄. 粗結晶得量定量的. Fp 154~155°. これを無水 Me_2CO より再結晶, 無色針晶 Fp 157.5~158.5°. $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO} \cdot \text{BF}_3$ 計算値 C 50.75, H 3.32, N 6.58, 実験値 C 51.10, H 3.24, N 7.07, Chinaldin-N-oxyd, Lepidin-N-oxyd も同様な結晶性 Komplex を作る.

Chinolin-N-oxyd- BF_3 -Komplex の混酸によるニトロ化 Chinolin-N-oxyd- BF_3 1 g を 98% H_2SO_4 3 g にとかし, 直ちに konz HNO_3 0.5 g (d 1.42; 1.15 mol 比) の添加を, Table I 記載の温度で開始する⁷⁾. 滴下後所定時間経過後, 反応成績物を水に投じ餡状物析出するもそのまま K_2CO_3 アルカリ性とし, CHCl_3 抽出, CHCl_3 エキスをベンゾール・ CHCl_3 (1:1) にとかし, アルミナクロマトグラフで分離精製する, Mononitroderivat 結晶 3 種合計 570 mg (Ex. 1, 64.1%) または 550 mg (Ex. 2, 61.8%) を得. それぞれ Me_2CO より再結晶して Table I に記した収率で弱吸着性の順に 4-Nitrochinolin-N-oxyd 黄色針晶, Fp 154~155°, 5-Nitrochinolin-N-oxyd 黄金色針晶, Fp 160~161°, 8-Nitrochinolin-N-Oxyd 黄色柱晶, Fp 180° を得.

Chinolin-N-oxyd- BF_3 -Komplex の Benzoylnitrat によるニトロ化 Chinolin-N-oxyd- BF_3 1.47 g (N-Oxyd 換算 1 g) を CHCl_3 30 cc に懸垂し, 氷冷下 Benzoylnitrat 3 cc を一度に加え, 振りまぜると原料 BF_3 -Komplex 結晶は次第に溶解, 数時間そのまま氷冷後, 室温に数日放置. 反応成績物に更に CHCl_3 の適当量を加えて NaHCO_3 処理し安息香酸及び析出結晶 NaBF_4 を除く. CHCl_3 層は MgSO_4 乾燥後, 溶媒留去し残渣を Me_2CO より再結晶し, 1 番結晶として黄色針晶, Fp 154° 390 mg を得. 4-Nitrochinolin-N-oxyd なることを標品と混融により確認. 再結母液は溶媒留去して残渣を Al_2O_3 クロマトグラフにかけ, 先ず CHCl_3 流出部より黄色針晶 310 mg, これは 4-Nitrochinolin-N-oxyd なるを証明. 次いで少量の Me_2CO 添加 CHCl_3 流出部より, 回収 Chinolin-N-oxyd 150 mg (Pikrat により証明). 次いで $\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{MeOH}$ (1:1) 流出部より無色針晶 Fp 190~191.5° 4 mg. Carbostyryl と混融し一致する.

東京大学薬学部

5) S. Furukawa: Pharm. Bull. (Tokyo) **3**, 413 (1955).

6) 小林, 古川: 本誌 **74**, 790 (1954) による標品と混融一致.

7) BF_3 -Komplex を konz H_2SO_4 にとかすと BF_3 ガスの発生が始まるが直ちに HNO_3 1 滴添加すると発生止む.