xy-3',5'-dibromoazobenzene) 計算値 N 6.58, 実験値 N 6.77.

2,4,6-Tribromo-4'-hydroxy-3',5'-dibromoazobenzene 2,4,6-tribromo-4'-hydroxyazobenzene 2g を AcOH 20 cc に溶かしこれに Br₂ 0.8 g を AcOH 5 cc に溶かした溶液を滴下する. 多量の氷片中に投入し析出せる結晶を dil AcOH より再結晶する. C₁₂H₅ON₂Br₅ (2,4,6-tribromo-4'-hydroxy-3',5'-dibromoazobenzene) 計算値 C 24.28, H 0.82, N 4.71, 実験値 C 24.06, H 1.04, N 4.89.

静岡薬科大学

UDC 547.586 : 547.751 : 547.831

19. 村越 勇: アミノ酸より環状含窒素化合物の合成 (第 8 報*)

o-Aminophenylacetic Acid 及び *o*-Aminophenylpropionic Acid より

Indole 及び Quinoline 誘導体の合成

Isamu Murakoshi: Studies on the Syntheses of Cyclic Nitrogenous Compounds from Amino Acids. VIII. Syntheses of Indole and Quinoline Derivatives from *o*-Aminophenylacetic Acid and *o*-Aminophenylpropionic Acid.

(Pharmaceutical Faculty, University of Chiba**)

Dry distillation of acetyl and benzoyl derivatives (I) of *o*-aminophenylacetic acid with equal amount of soda lime affords 2-methyl- and 2-phenyl-indole (II) in 66 and 59% yield, respectively, but the same reaction of N-acetyloxindole (III) failed to give 2-methylindole, resulting in recovery of the starting material. Similarly, 2-methyl- and 2-phenyl-dihydroquinoline (VI and VII) was obtained in 66% and 57% yield, respectively, from acetyl and benzoyl derivative (V) of *o*-aminophenylpropionic acid. Catalytic dehydrogenation of (VI) or (VII) over palladium-asbestos in safrrole easily gave the corresponding quinoline compounds, but the acetyl compound (IX) of *o*-aminocinnamic acid failed to undergo cyclization to the corresponding quinoline compounds (VIII). This is probably due to the *trans* configuration of (IX).

The structure of 2-R-dihydroquinoline derivatives here formed, whether it is represented by (VI) or (VII), was examined from infrared and ultraviolet spectral data. Compounds with a substituent with -I effect, such as methyl, in α -position, are mainly of α,β -enamine type (VII) with distinctly positive Liebermann reaction but on allowing to stand over night with dilute hydrochloric acid or on warming for a short time, the Liebermann reaction becomes negative. Derivatives with electrophilic substituent, like phenyl, are all azomethine type (VI) and are negative to Liebermann reaction. The salts of (VII), such as perchlorate, form immonium salt.

(Received June 14, 1958)

前報等に於いて脂肪系 ω -アミノ酸及び含窒素異項環 α -カルボン酸類の N-acyl 誘導体を soda lime あるいは CaO 等と乾留すると好収量で対応する pyridine, Δ^1 -pyrroline (pyrrolidine), pyrrolizidine, indolizidine および quinolizidine 誘導体の生成することを報告したり。

この種の酸アミドのカルボニル炭素とカルボン酸の α 位のメチレン炭素間の分子内閉環, 次いで脱炭酸する反応が表題のアミノ酸の N-acyl 誘導体においても進行するならば *o*-aminophenylacetic acid は indole 誘導体を, *o*-aminophenylpropionic acid よりは dihydroquinoline 誘導体を得る筈である。これらを検討した結果対応する α 位置換 indole および 1,4(or 3,4)-dihydroquinoline 誘導体を得た。

Indole 誘導体の合成

原料の *o*-aminophenylacetic acid は *o*-nitrotoluene より Chart 1 の如く Wislicenus 等²⁾ の方法に従い

* 第 7 報: 本誌 78, 598(1958).

** Inohana, Chiba.

1) 村越: 本誌 77, 490, 1062(1957); 78, 594, 598(1958).

2) Wislicenus, *et al*: Ann. 436, 42(1924).

oxalate を経て *o*-nitrophenylacetic acid に導き、これをアルカリ水溶液に溶しパラジウム炭素を触媒として還元し amino 体となす。これは遊離にすると加温等で容易に閉環して oxindole になるのでアルカリ性のまま直ちに acyl 化して (I) 体とする。ここに得られた acetyl および benzoyl 誘導体 (I: R=CH₃-, C₆H₅-) を同量乃至倍量の soda lime と減圧下 (50~100 mm Hg) に乾留するとそれぞれ 2-methyl- および 2-phenylindole (II. R=CH₂-, C₆H₅-) が Table I の如き収量で得られる。

Chart 1.

この際一部脱 acyl と同時に *o*-aminophenylacetic acid が閉環した oxindole が原料の 7~8% 生成する。かくして得られる 2-methyl 及び 2-phenylindole は Ehrlich 反応, 融点, 元素分析値及び別途合成³⁾せる既知のそれと混融等に依り確定した。

また 1-acetyloxindole (III) の soda lime との乾留を試みたが大半は昇華留出して lactim 環の開環後、再閉環して生成する可能性⁴⁾もある 2-methylindole は得られなかつた。

Quinoline 誘導体 (2-R-1,4- or 3,4-dihydroquinoline) の合成

o-nitrotoluene より aldehyde 体⁵⁾を経るかあるいは quinoline の Reissert 型化合物⁶⁾(IV)を経て Chart 2 の如く合成せる *o*-aminophenylpropionic acid の N-acetyl-, および benzoyl 誘導体 (V) を同量の soda lime と乾留すると Table I の如き収量で 2-methyl-, 2-phenyl-1,4- (あるいは 3,4-dihydroquinoline (VI or VII. R=CH₃, C₆H₅)) を生成するが、*o*-acetamidocinnamic acid (IX) を同様に処理しても目的とする塩基 (VIII) は得られなかつた。これは cinnamic acid 体が trans 型を形成しているためと考えられる。

Chart 2.

3) Allen, *et al.*: *Org. Syntheses* **22**, 94(1942); *ibid.* **22**, 98(1942).

4) 村越: 本誌 **77**, 1063(1957); 1-nicotinyl-2-oxopyrrolidine より Myosmine の合成.

5) *Org. Syntheses*: **24**, 75(1944),

6) Arnold, Reissert: *Ber.* **38**, 1607, 3415(1905).

Table I.

(I) $\longrightarrow$ (II)		(V) $\longrightarrow$ (VI) or (VII)	
R	Yield (%)	R	Yield (%)
CH ₃ -	65~6	CH ₃ -	65~6
C ₆ H ₅ -	58~59	C ₆ H ₅ -	57~8

この乾留生成塩基, 即ち 2-R-dihydro base が (VI) 式か, あるいは (VII) 式かの構造に関しては反応機構として酸アミド基がカルボン酸の α 位の methylene 炭素と keto 型あるいは enol 型を形成して閉環する機構よりむしろその何れかで閉環し, 次いで脱炭酸した後の 2-位の置換基の種類に依つて二重結合は, より安定な方向に移動するものの如くである. 例えば CH₃-誘導体については第二級アミンの Liebermann 反応は著明に現れるが希塩酸溶液で一夜放置するか, 若しくは少時加温すると完全に negative になる. また乾留した儘の塩基および picrate あるいは perchlorate を経て精製した塩基は共に, 赤外部吸収スペクトルを測定すると 3.04 μ に NH の stretching vibration が明瞭に現われ 6.17, 6.24, 6.30 および 6.40 μ に phenyl ring, $>C=C<$ および $>C=N-$ の吸収と考えられる vibration が記載されるが perchlorate にすると 6.04 と 6.20 μ に強い吸収が 2 本現われて NH の stretching vibration は完全に消失する. さらにこの塩基の紫外外部吸収スペクトルを検すると Fig. 1 の如くで 253, 302, 308 および 316 m μ に吸収を示す. これは 6~7% NaOH-EtOH 溶液および cyclohexane 溶液中においても殆んど同一吸収曲線を示すに反して perchlorate にすると長波長の吸収部が増加して来る. これらの諸性状より 2-methyldihydroquinoline の構造は (VI) 型および (VII) 型の両者が tautomer の関係で存在し酸性にすると漸時, すべて azomethine 型 (VI) に移動するものと考えられる.

これに反し, 2-phenyldihydroquinoline は Liebermann 反応は完全に negative で赤外部吸収スペクトルを測定すると NH の stretching vibration を示さず 6.24, 6.41 μ に phenyl ring, $>C=N-$ bond の吸収と考えられる stretching vibration を示し, これを perchlorate にして測定すると 6.09 および 6.22 μ に若干短波長に移動した 2 本の強い吸収を現わすことは methyl 体の perchlorate と同様である. phenyl 体の base およびその perchlorate の紫外外部吸収スペクトルは Fig. 1 の如くである.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

- (1) — 2-Methyldihydroquinoline in 98% EtOH
- (2) ---- 2-Methyldihydroquinoline perchlorate in 98% EtOH
- (3) 2-Methyldihydroquinoline in 4% NaOH-EtOH
- (4) ---- 2-Phenyldihydroquinoline in 98% EtOH
- (5) — 2-Phenyldihydroquinoline perchlorate in 98% EtOH

これらの結果から, この dihydro base の構造は, α 位に methyl 基の如き -I effect を持つ置換基は主として α, β -enamine 型 (VII) を優先し phenyl 基の如く求電子的な置換基を有する誘導体は azomethine 型 (VI) の構造を持つものと考えられる. また α, β -enamine 型 base は酸性にして放置するか, あるいは少時加温すると azomethine 型の salt 即ち immonium salt となり picrate の如き塩類も, この種のものである.

以上の如くして得られた 2-R-dihydroquinoline (VI) および (VII) は saffrole 中 Pd-asbest を触媒として脱水すると容易に対応する 2-R-quinoline (VIII) となる. 興味あることに dihydro base の picrate および perchlorate 等の塩類は脱水素せる quinoline 体のそれと混融しても融点降下しない.

本研究に終始御指導頂いた萩庭教授に深謝する. また赤外部吸収スペクトルの測定並びに検討に御便宜を受けた三共株式会社高峰研究所進藤英世氏, 元素分析を御願いした東大薬学部中央分析室の各位に感謝します.

実 験 の 部

***o*-Aminophenylacetic acid 及びその acyl 誘導体の合成**

***o*-aminophenylacetic acid** *o*-nitrotoluene より oxalate を経て *o*-nitrophenylacetic acid³⁾ とし、これを Na_2CO_3 水溶液に溶し、Pd-C を触媒として接触還元。得られる amino 体は加温等で容易に閉環して ox-indole となるので遊離する事なく直ちに次の acyl 化に使用。

***o*-acetamidophenylacetic acid** 上記アミノ酸のアルカリ水溶液を氷冷下、 Ac_2O で acetyl 化後 dil HCl 酸性にして減圧下、水浴上で濃縮し、混在する AcOH を留去して放冷すると無色針状晶を析出。mp 154~157⁷⁾。

***o*-benzamidophenylacetic acid** 前記同様にして benzoyl chloride で benzoyl 化。無色針状晶、mp 175~179⁷⁾。

閉 環 (2-R-indole の合成)

2-methylindole 前報等に準じて *o*-acetamidophenylacetic acid 3.6 g を同量の soda lime と減圧下 (50~100 mm Hg) 乾留。180~250° 間に淡黄色油状物質を留出。暫時固化。ベンゼンにて溶出後、少量のアルミナ層を通すと 2-methylindole を先行して後部より oxindole (mp 127°) が原料の 7~8% で得られ両者は完全に分離される。得量 1.4 g。無色板状晶 mp 59~60°。C₉H₉N 計算値 C 82.44, H 6.87, N 10.69, 実験値 C 82.32, H 6.52, N 10.58。これは別途合成⁸⁾せるものと混融、降下せず。

2-phenylindole *o*-benzamidophenylacetic acid 3 g を前記同様に減圧下 (25~30 mm Hg) 同量の soda lime と乾留。200° 前後にて 2-phenylindole が留出。得量 1.5 g。無色板状晶 mp 188~189° (ベンゼンより再結晶)。C₁₄H₁₁N 計算値 C 87.05, H 5.69, N 7.25, 実験値 C 86.97, H 5.98, N 7.12。これは別途合成⁸⁾せるものと混融、降下せず。

***o*-Aminophenylpropionic acid 及びその acyl 誘導体の合成**

***o*-aminophenylpropionic acid** *o*-nitrotoluene より aldehyde⁵⁾ を経由して malonic acid との縮合体から容易に得られる *o*-nitrocinnamic acid あるいは quinoline の Reissert⁶⁾ 型即ち aldehyde 体を Ag_2O で酸化して得られる cinnamic acid 誘導体を接触還元。また hydrocarbostyryl を $\text{Ba}(\text{OH})_2$ で開環⁹⁾。この遊離アミノ酸は加温等で直ちに閉環して hydrocarbostyryl となるのでアルカリ性のまま直ちに次の反応に使用。

***o*-acetamidophenylpropionic acid** 上記アミノ酸のアルカリ水溶液を氷冷下、 Ac_2O にて acetyl 化後、dil HCl 酸性にして減圧下混在する AcOH 等を留去濃縮すると未反応のアミノ酸より生成する hydrocarbostyryl と共に acetyl 体が析出。冷後これを分別し、 Na_2CO_3 水溶液に溶して不溶性の hydrocarbostyryl (mp 163~164°) を除いた母液を再び HCl 酸性にすると無色ブリズム晶の acetyl 化体が析出。水より再結晶。無色針状晶、mp 159~160°。C₁₁H₁₃O₃N 計算値 C 63.77, H 6.28, N 6.76, 実験値 C 63.45, H 6.08, N 6.93。収量 10 g の nitrocinnamic 体より 7~8 g。

***o*-benzamidophenylpropionic acid** 前記同様アミノ酸のアルカリ水溶液を benzoyl chloride で benzoyl 化、あるいは quinoline より得られる *o*-benzamidocinnamic acid の AcOH 溶液を Pd-C を触媒として接触還元して得。収量 85~90%。無色ブリズム晶、mp 158~159⁶⁾。

閉 環 (2-R-1,4- or 3,4-dihydroquinoline の合成)

2-methyl- 1,4- (or 3,4)-dihydroquinoline *o*-acetamidophenylpropionic acid 6 g を同量の soda lime と先記同様に乾留。200~300° 間に大半の淡黄色油状物を留出。dil HCl に転溶後、再びアルカリ性となし更に炭酸カリを飽和して Et₂O で数回抽出。得量 2.75 g。無色油状、bp₁₁ 108~111°。I.R. $\lambda_{\text{max}}^{\text{liq}}$ 3.04(NH), 6.17, 6.24, 6.30, 6.40 μ (phenyl ring, >C=C< , >C=N-)。U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253, 302, 308, 316 m μ (log ϵ 3.76, 3.42, 3.32, 3.42)。perchlorate: 無色針状晶、mp 124~125°。I.R. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 6.04, 6.20 μ (>C=NH-)。U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 310, 316 m μ (log ϵ 3.90, 3.97)。picrate: 橙黄色ブリズム晶、mp 191~192°。C₁₆H₁₄O₇N₄ 計算値 C 51.34, H 3.74, N 14.97, 実験値 C 51.15, H 3.59, N 15.02。

2-phenyl-3,4-dihydroquinoline *o*-benzamidophenylpropionic acid 5 g を同量の soda lime と乾留。留出塩基は直ちに結晶するが僅かに混在する非塩基性物質 (hydrocarbostyryl 等) を除去する為に dil HCl に転溶後、Et₂O 抽出。少量の Et₂O より再結晶。無色針状晶を得。得量 2.2 g。mp 78~79°。I.R. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 6.24, 6.41 μ (phenyl ring, >C=N-)。U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 258, 291 m μ (log ϵ 4.25, 4.12)。perchlorate: 無色針状晶 mp 210~211°。I.R. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 6.09, 6.22 μ (>C=NH-)。U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 257, 322 m μ (log ϵ 4.59, 3.88)。

picrate: 橙黄色ブリズム晶、mp 190~191°。C₂₁H₁₆O₇N₄ 計算値 C 57.79, H 3.67, N 12.84, 実験値 C 57.91, H 3.82, N 12.95。

脱水素 (α -R-quinoline の合成)

α -methylquinoline 2-methyl-1,4(or 3,4)-dihydroquinoline 1.5 g を safole 10 cc 中に溶し Pd-asbest を触媒として 180~190° に 3 時間加熱。冷後 HCl 酸性として過剰の safole 等を除き Et₂O 抽出。得量 1.4 g。bp 246~247°。

7) P.W. Neber: Ber. 55, 829(1922).

8) F. Mayer, et al.: Ber. 61, 1968(1928).

pierate: 黄色プリズム晶, mp 192~193°. perchlorate: 無色針状晶, mp 128~129°. 両者共 quinaldine のそれと混融, 降下せず.

α -phenylquinoline 2-phenyl-3,4-dihydroquinoline 1 g を前記同様に脱水素すると塩基 0.8 g を得. 無色針状晶, mp 85~86°. これは別途合成⁹⁾せる 2-phenylquinoline (mp 85~86°) と混融, 降下せず (原料の dihydro 体と混融すると 65~70° でとける). picrate: 黄色プリズム晶, mp 190~191°.

千葉大学薬学部

9) R.J.W. Le Fèvre, *et al.*: J. Chem. Soc. 1932, 2807.

UDC 547.466.3 : 547.821.07

20. 村越 勇: アミノ酸より環状含窒素化合物の合成 (第 9 報)

δ -Aminovaleric Acid より 2-Alkylpyridine 誘導体の合成

Isamu Murakoshi: Studies on the Syntheses of Cyclic Nitrogenous Compounds from Amino Acids. IX. Syntheses of 2-Alkylpyridine Derivatives from δ -Aminovaleric Acid.

(Pharmaceutical Faculty, University of Chiba)

Acylation of δ -aminovaleric acid is difficult either by the Schotten-Baumann reaction with acetic anhydride and fatty acid chloride or with ketene but aliphatic acylated compound of this amino acid was finally prepared by the Schotten-Baumann reaction with acid chloride after esterification. Dry distillation of this acylated derivatives with equal amount of soda lime gives 2-alkyl-4¹ (or 4²)-tetrahydropyridine containing γ -coniceine in comparatively high yield. It was doubtful whether the base formed corresponded to formula (I) or (II). Various properties of the compound, such as its ring cleavage to the amino-ketone compound with acid chloride agreed with the α,β -enamine type (II), reported in past literature, but infrared and ultraviolet spectral data indicate that compounds with a substituent with -I effect, such as methyl, in α -position preferentially take the azomethine type (I), while those with electron-withdrawal group, such as phenyl, completely form the azomethine type.

Suitable dehydrogenation of the base (I or II) thereby formed gives pyridine compound, such as α -picoline, while catalytic reduction over palladium-carbon gives piperidine derivative, such as *dl*-coniine.

(Received June 14, 1958)

著者は先きに δ -aminovaleric acid の芳香 acyl 化合物を soda lime, CaO, Zn 末, NaNH₂ 及び BaO 等と乾留すると比較的高収量で α -Ar-tetrahydropyridine が生成し, これは脱水素すると容易に対応する α -Ar-pyridine 誘導体となることを報告した¹⁾.

この際, 脂肪系 acyl 化合物に就いては表題のアミノ酸が常に分子内閉環して lactam 結合を形成する傾向を有するためか²⁾, この系の amide を製することはやや困難で脂肪酸無水物, 酸クロライド或いは ketene 等にて acyl 化を試みたが目的とする酸アミドは得られず保留して来たのであるが, 今回表記 amino 酸の塩酸塩より ester を製し, これに酸クロライドとエーテルの共存下 Schotten-Baumann 法に依り acyl 化を試み 70~80% の収量で目的の acyl 化合物を得る事が出来たので, これを同様に閉環して 2-alkyl-tetrahydropyridine を合成した.

この種の閉環反応に於いては遊離カルボン酸自体よりエステルとした方が得量が増加することが明らかになつ

1) 村越: 本誌 77, 490(1957).

2) C. Schotten: Ber. 21, 2235(1888).