UDC 547.832.1.07

68. 中野三郎：2,2'-Biquinoline 誘導体に関する研究 (第2報*)

2,2'-Biquinoline 誘導体の合成 その2

Saburo Nakano : Studies on 2,2'-Biquinoline Derivatives. II.

Syntheses of 2,2'-Biquinoline Derivatives. (2).

(Meiji College of Pharmacy**)

Five kinds of biquinolines were prepared by application of hydrazine hydrate to 2-bromoquinoline derivatives in 5% methanolic (or ethanolic) potassium hydroxide, in the presence of palladium-calcium carbonate catalyst. With the exception of 4,4'-diphenyl derivative, 4,4'-diphenyl-6,6'-, -7,7'-, and 8,8'-dimethyl-2,2'-biquinolines, and 4,4'-dimethyl-6,6'-dimethoxy-2,2'-biquinoline are all new compounds. Preparation of 6,6'-dimethylbiquinoline from quinoline, by application of metallic sodium was followed. During this synthesis, 3 kinds of new bromo derivatives, 6-methyl-, 7-methyl-, and 8-methyl-4-phenyl-2-bromoquinolines, were obtained. For the starting materials, benzoylaceto-*m* (and *p*)-toluidide, 6-methyl-4-phenyl-2-quinolinone, 7-methyl-4-phenyl-2-quinolinone, 2-bromo-4-phenylquinoline, and 2-bromo-4-methyl-6-methoxyquinoline, and related compounds were prepared.

(Received August 12, 1958)

著者は前報において cuproine, 2,2'-bilepidine, 3種の tetramethyl-2,2'-biquinoline の合成を報告した。これらの物質の分析的検討の結果 4の位置に methyl 基を固定し, 6, 7, 8に methyl 基を導入した処 8は Cu^+ と呈色しないことを認め, 7は pH, 温度等に不安定であり, 6は安定であることを検知した。さきに Smith, Wilkins 等¹⁾は 1953年の報告で, 3, 4の位置のモノ置換体を検討した結果 3の位置は立体障害によりキレートが形成されにくく, 感度の低下を起し, また 4の位置はキレート呈色の感度を増加することを指摘した。その中最高感度はジ置換体の 4,4'-diphenyl-2,2'-biquinoline であると発表した。

著者はさらに高感度しかも安定なる化合物を得るためと, 種々比較検討をする目的で 6,6'-dimethyl-, 4,4'-diphenyl-, 4,4'-diphenyl-6,6'-dimethyl-, 4,4'-diphenyl-7,7'-dimethyl-, 4,4'-diphenyl-8,8'-dimethyl-, 4,4'-dimethyl-6,6'-dimethoxy-2,2'-biquinoline の6種の化合物を合成した。その合成経過は下図の如くで, 前報同様 2-ブロム体の縮合および金属ナトリウムによる。

(I)の合成に関しては, 3つの報告がある。いずれも 6-methylquinolinoline から Na (収率 53%, mp 203°)²⁾, $\text{Ni-Al}_2\text{O}_3$ (1%, mp 259~260°)³⁾, Raney Ni (2.1%, mp 269°)⁴⁾を触媒として合成している。Conolly の Na による追試により文献と一致する結果を得た。しかしこのものは Cu^+ と呈色しない。 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ が 216 m μ (ϵ 6700) で文献値⁵⁾ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 263 m μ (ϵ 7100) と若干異なり, 浅色および淡色移動している。融点その他総合して biquinoline の 2,2'-結合でない結合と推定される。なお結論を得べく 2-ブロム体より (I) を合成計画中である。(V)は 1953年 Case, Maerker⁵⁾によつて合成された。彼等は (IV-a) と銅粉とを 260~280° に加熱して 3.1%の低収率で (V) を得ている。著者は 2-ブロム体から Pd- CaCO_3 を用いればさらによい収率が得られると考え合成を行いメタノール溶媒で 11%の収率で文献の3倍強の成績を挙げることが出来た。合成経過は ethyl benzoylacetate⁶⁾, (II-a)⁷⁾, (III-a)⁷⁾を経て POBr_3 と反応により文献⁵⁾より好収率で (IV-a) を合成。前報同

* 第78回日本薬学会年会講演 (1958).

** Nozawa-machi, Setagaya-ku, Tokyo.

1) G.F. Smith, D.H. Wilkins: Anal. Chim. Acta **10**, 139(1954).2) E.J.V. Conolly: J. Chem. Soc. **1925**, 2083.3) J.G. Breckenridge: Can. J. Research **28B**, 593(1950).4) G.M. Badger, W.H. Sasse: J. Chem. Soc. **1956**, 616.5) F.H. Case, G. Maerker: J. Am. Chem. Soc. **75**, 4920(1953).6) Org. Syntheses **37**, 32.7) C.R. Hauser, G.A. Reynolds: J. Am. Chem. Soc. **70**, 2402(1948).8) Org. Syntheses **37**, 2.

様の方法で (V) を合成した。また新誘導体の (VI), (VII), (VIII) の biquinoline 類も同様の過程で合成を試みこれに成功した。benzoylacetotoluidide の合成は Hauser の方法⁷⁾ と Org. Syntheses⁸⁾ の方法 (reactor と称する反応塔による) を行なつたが、Org. Syntheses の方が短時間で合成法が簡便であつたが収率はやや低下した。これは滴下速度の調節により良い結果を得るものと思う。o-toluidine よりの方は文献⁷⁾ ((II-d) 収率 65%, mp 130~131°, (III-d) 38%, mp 216~217°) に記載されているが (II-d), 収率 59%, mp 135.5~136.5°, (III-d) 64%, mp 216.5~217.5° なる結果を得た。文献によると (III-b), (III-c) は合成経過が異なり 1-acetyl-5-methyl (or 6-methyl)-2,3-diphenylindole から得ている。ブロム体である (IV-b), (IV-c), (IV-d) は文献に記載がない。これは相当する carbostyryl に POBr₃ を作用して合成した。前報同様 (IV-c) は反応物の処理が困難である。ブロム化は PBr₃ より POBr₃ の方が経過が良い。(VI), (VII), (VIII) の収率は前報の tetramethyl 誘導体よりも低下したが溶媒をエタノールよりメタノールに代えることにより収率の増加が認められた。この場合原料と 2 の位置が水素添加されたと思われる物質を回収した (未決定)。収率の低下は 4,4'- の位置の phenyl 基の影響による。溶媒と収率の関係は Table I に示す。

Table I.

Solvent	4,4'-Diphenyl-2,2'-biquinoline (V)	4,4'-Diphenyl-6,6'-dimethyl-2,2'-biquinoline (VI)	4,4'-Diphenyl-7,7'-dimethyl-2,2'-biquinoline (VII)
	Yield (%)	Yield (%)	Yield (%)
EtOH	3.2	15.4	14.0
MeOH	11.0	19.8	19.7

現在までに合成されている biquinoline 類は alkyl 置換体, aryl 置換体と ethoxycarbonyl 1 種類であるが、新しい置換基として methoxyl 基の誘導体たる (XII) を合成した。方法は (V) とまったく同様である。dimerization の時メタノールの使用は原料の溶解度を減じ悪い結果を来す。

(V), (VI), (VII), (XII) はいずれも Cu^+ とイソアミルアルコール中で紫紅色に呈色する。元素分析, 紫外外部吸収の結果からいずれも 2,2'-biquinoline 誘導体なることを確認した。

本研究に当り御激励および御便宜を賜った明治薬科大学恩田学長並びに終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜った高木誠司先生, 明治薬科大学佐伯教授に深謝し, 元素分析を施行せられた京大元素分析センターおよび東大薬学部中央分析室の諸氏並びに実験に協力頂いた森田, 今岡, 須賀, 田中, 松崎, 松島の諸氏に厚く感謝申し上げます。

実 験 の 部

Benzoylacetotoluidide i) **benzoylacetato-*p*-toluidide (II-b)** *p*-toluidine 24.6 g, ethyl benzoylacetate 52.9 g を reactor 中に滴下, 滴下時間 2 時間, 生成せる (II-b) を水酢より再結, (II-b) 29.5 g を得. mp 125~128°, 収率 48%. 別法 Fierz-David, Ziegler⁹⁾ 法の応用で (II-b), 収率 60%.

ii) **benzoylacetato-*m*-toluidide (II-c)** *m*-toluidine 24.6 g, ethyl benzoylacetate 52.9 g を reactor 中に滴下, 滴下時間 1 時間 30 分生成せる (II-c) を水酢より再結, (II-c) 20.5 g を得. mp 100~101°, 収率 32.5%. 別法 Fierz-David, Ziegler 法⁹⁾ の応用で (II-c) 74.1%.

6-Methyl- および 7-methyl-4-phenylcarbostyryl i) (III-b) conc H_2SO_4 7 cc を 75° に加温し (II-b) 5.1 g を徐々に加え, 添加後 95° に 15 分加熱し氷水処理後 EtOH より再結, (III-b) 3.6 g を得. 収率 82%, mp 238~240°(decomp) (文献¹⁰⁾ mp 238°).

ii) (III-c) conc H_2SO_4 7 cc を 75° に加温し (II-c) 5.1 g を徐々に加え, 添加後 95° に 15 分加熱し氷水処理後 EtOH より再結, (III-c) 4 g を得. 収率 84.3%. mp 277.5~278°(decomp) (文献¹⁰⁾ mp 281°).

2-Bromo-4-phenylquinoline (IV-a) (III-a) 0.9 g に POBr_3 1.4 g を加え油浴中 120~130° で 1 時間 140° で 30 分加熱し氷水中に注加後 Na_2CO_3 で弱アルカリ性となし生成せる粉末を汙過水洗乾燥後 EtOH より再結, (IV-a) 1.15 g を得. 収率 87%, mp 94~95° (文献⁹⁾ mp 94~95°).

2-Bromo-4-phenyl-6-methylquinoline (IV-b) (III-b) 2.35 g に POBr_3 5.05 g を加え油浴中に 125~130° に 2 時間加熱し, さらに 140° で 30 分加熱を継続した後, 約 50 cc の氷水中に注加, 粘稠性塊をよく攪拌し粉末状となし, Na_2CO_3 で弱アルカリ性とし, 汙過水洗乾燥後, 粗製品 2.8 g を得. 収率 94%. EtOH より 1 回再結, mp 100~101° のもの 2.4 g を得. 収率 81%. さらに EtOH より再結せるもの無色針晶, (IV-b) mp 102.5~103.5°. Beilstein test 陽性. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr}$ 計算値 C 64.45, H 4.06, N 4.70, 実験値 C 64.59, H 4.30, N 4.25. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 215, 242, 298, 330 m μ (log ϵ 4.46, 4.61, 3.74, 3.60).

2-Bromo-4-phenyl-7-methylquinoline (IV-c) (III-c) 2.35 g に POBr_3 5.05 g を加え油浴中に 130° で 2 時間加熱し, さらに 140° で 30 分加熱を継続した後, 50 cc の氷水中に注加, 始め固化つぎにゴム状となる. Na_2CO_3 で弱アルカリ性となし生成せる粉末を汙過水洗乾燥, 粗製品約理論量を得, EtOH より 1 回再結し mp 65~67° のもの 2.45 g を得. 収率 82.2%. さらに EtOH より 2 回, MeOH より 1 回再結晶せるもの無色微細針状結晶 (IV-c), mp 65.5~67°. Beilstein test 陽性. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr}$ 計算値 C 64.45, H 4.06, N 4.70, 実験値 C 64.46, H 4.18, N 4.496. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 211, 243, 298, 327 m μ (log ϵ 4.54, 4.65, 3.88, 3.84).

2-Bromo-4-phenyl-8-methylquinoline (IV-d) (III-d) 2.5 g に POBr_3 5.5 g を加え油浴中 120~130°, 2 時間, 140°, 30 分加熱後 50 cc の氷水中に注加. Na_2CO_3 で弱アルカリ性となし, 生成せる粉末を汙過水洗乾燥後, 粗製品約理論量を得. EtOH より 1 回再結し mp 69~70° のもの 1.8 g を得. 収率 58.1%. さらに EtOH より 3 回再結晶せるもの無色針状結晶 (IV-d), mp 69.5~70.5°. Beilstein test 陽性. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr}$ 計算値 C 64.45, H 4.06, N 4.70, 実験値 C 64.51, H 4.316, N 4.482. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 210, 245, 302 m μ (log ϵ 5.07, 5.27, 4.38).

2-Bromo-4-methyl-6-methoxyquinoline (XI) (X) 17 g に POBr_3 31.4 g を加え油浴中 120~130°, 2 時間, 140°, 30 分加熱し氷水中に注加後, Na_2CO_3 で弱アルカリ性となし生成せる粉末を汙過水洗乾燥後 EtOH より再結 (XI) 18.5 g を得. 収率 86.2%. EtOH より 5 回再結, 無色針晶, mp 146~147° (文献¹²⁾ 144~145°). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ONBr}$ 計算値 C 52.40, H 3.99, N 5.55, 実験値 C 52.64, H 3.965, N 5.299. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 218, 224, 241, 270, 327 m μ .

4,4'-Diphenyl-2,2'-biquinoline (V) (IV-a) 0.7 g を 5% MeOH 性 KOH 14 cc に温時溶解し Pd-CaCO₃ 1.4 g を加え, 激しく攪拌しつつ水浴中に加温し hydrazine hydrate 0.9 g を徐々に約 40 分で加える. 反応液をさらに 2 時間加温し, 温時触媒を汙取しベンゼンで長時間抽出. 白色粉末 (V) 54 mg を得. 収率 11%. ベンゼンより再結, mp 357~358° (文献⁹⁾ mp 362°). Cu^+ とイソアミルアルコール溶媒で紫色に発色. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 559¹⁾, 文献と一致す. 2,2'-biquinoline と確定. $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}}$ 267 m μ .

4,4'-Diphenyl-6,6'-dimethyl-2,2'-biquinoline (VI) (IV-b) 2.9 g を 5% MeOH 性 KOH 60 cc に温時溶解し Pd-CaCO₃ 2 g を加え, 激しく攪拌しつつ水浴中 65~70° に加温し hydrazine hydrate 3 cc を約 2 時

9) F. David, Ziegler: Helv. Chim. Acta **II**, 779(1928).

10) E. Ritchie: J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales **80**, 33(1946) (C. A. **41**, 3094(1947)).

間に加える。反応液をさらに 1.5 時間攪拌加熱し内容物の逸散を補い反応完結後 50° になつた時吸引濾過し、触媒をベンゼンにて 10 時間抽出, 白色粉末 410 mg を得。収率 19.8%。ベンゼンより再結晶, mp 341~342°。白色結晶性粉末。C₃₃H₂₄N₂ 計算値 C 88.04, H 5.541, N 6.42, 実験値 C 88.19, H 5.654, N 6.569。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}}$ 271, 330 m μ (log ϵ 4.85, 4.35)。

4,4'-Diphenyl-7,7'-dimethyl-2,2'-biquinoline (VII) (IV-c) 0.9 g を 5% MeOH 性 KOH 20 cc に温時溶解し Pd-CaCO₃ 0.6 g, hydrazine hydrate 1 g を (VI) と同方法で反応させ, 白色粉末 129 mg を得。収率 19.7%。ベンゼンより再結晶, 微黄色微細針状晶, mp 348~349°(decomp)。C₃₃H₂₄N₂ 計算値 C 88.04, H 5.541, N 6.42, 実験値 C 87.92, H 5.652, N 6.654。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}}$ 268, 322, 335 m μ (log ϵ 4.81, 4.35, 4.33)。

4,4'-Diphenyl-8,8'-dimethyl-2,2'-biquinoline (VIII) (IV-d) 1.5 g を 5% MeOH 性 KOH 26.5 cc に温時溶解し Pd-CaCO₃ 2.0 g, hydrazine hydrate 1.3 g を (VI) と同方法で反応させ白色粉末 410 mg を得。収率 38.9%。ベンゼンより再結, mp 279~280°。C₃₃H₂₄N₂ 計算値 C 88.04, H 5.541, N 6.42, 実験値 C 88.03, H 5.671, N 6.456。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}}$ 274, 331 m μ (log ϵ 4.85, 4.43)。

4,4'-Dimethyl-6,6'-dimethoxy-2,2'-biquinoline (XII) (XI) 9.6 g を 5% EtOH 性 KOH 200 cc に温熱溶解し Pd-CaCO₃ 10 g を加え, 激しく攪拌しつつ水中 75~80° に加温し hydrazine hydrate 10.5 g を徐々に 1.5 時間に加える。さらに 1 時間 80° で加熱。温時触媒を濾取, CHCl₃ で 10 時間抽出, 白色粉末 2.65 g を得。収率 41.8%。CHCl₃・ベンゼン混液より 5 回再結, 淡黄色針状晶, mp 278~279°(decomp)。C₂₂H₂₀O₂N₂ 計算値 C 76.721, H 5.853, N 8.131, 実験値 C 76.49, H 5.901, N 8.336。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}}$ 234, 267, 295, 309, 320, 336, 352 m μ (log ϵ 4.46, 4.784, 4.21, 4.24, 4.20, 4.48, 4.65)。

明治薬科大学

UDC 547.94.05 : 582.675.3

69. 富田真雄, 久郷威彦: メギ科植物アルカロイド研究 (第 19 報*) オオバメギ
Berberis Tschonoskiana REGEL のアルカロイド その 1 塩基の分離

Masao Tomita and Takehiko Kugo: Studies on the Alkaloids
of Berberidaceous Plants. XIX. Alkaloids of *Berberis*
Tschonoskiana REGEL. (1). The Isolation of Bases.

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

Alkaloids contained in the domestic *Berberis Tschonoskiana* REGEL. (Japanese name 'Ohba-megi') were examined and 9 kinds of bases listed in Table II were isolated. Of these, 3 kinds of tertiary bases, obamegine, obaberine, and of m.p. 89~92° are new bases first discovered from this plant (cf. Table III).

(Received August 21, 1958)

著者等の教室においてはすでにメギ *Berberis Thunbergii* DC.¹⁾ 並びにアカジクヘビノボラズ *Berberis amurensis* Rupr. var. *japonica* (REGEL) REHD. forma *Bretschneideri* (REHD.) OHW²⁾ のアルカロイドについて研究しその結果を報告したが, 今回著者等は同じくメギ科 Berberidaceae に属する日本産オオバメギ *Berberis Tschonoskiana* REGEL のアルカロイドについて検索した。

奈良県側大台ヶ原日出ヶ嶽の頂上付近にて 1957 年夏採集した本植物の生茎 5 kg を細切し常法によりメタノールエキスとする。これを Chart 1 に示すように含有アルカロイドを分別処理した結果 Table II に示す収量で 9 種のアルカロイドを単離し, そのうち 3 種類の新塩基の存在を認めた。

すなわちこのうち第三級フェノール性塩基は水に難溶な硫酸塩を形成する A base (oxyacanthine) mp 206~208° が主であるが, この硫酸塩を分離した母液をアンモニアアルカリ性に変えエーテルで抽出し, エーテルを濃

* 第 18 報 富田, 高橋: 本誌 78, 680(1958). ** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 近藤, 富田: Arch. Pharm. 261, 1(1930); 本誌 50, 309(1930); 富田, 菊池: 本誌 76, 597(1956).

2) 富田, 久郷: 本誌 75, 753(1955); Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 121(1956); 本誌 77, 1075, 1079(1957).