UDC 547.831.2

78. 長岡 達：キノリン系化合物の合成研究(第 10 報^{*1}) 4-クロロキナルジン系
化合物とアミノフェノールの縮合反応

Satoshi Nagaoka: Studies on the Synthesis of Quinoline Compounds.

X. Condensation Reaction of 4-Chloroquinaldine
Compounds and Aminophenols.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

Condensation of aminophenol with 4-chloroquinaldine compounds chiefly results in condensation at the amino group but condensation at the hydroxyl partly occurs in compounds possessing a chloroethyl group with -I effect at the 3-position of the quinoline ring. Condensation of *o*- or *p*-aminophenol with 3-(2-chloroethyl)-4-chloroquinaldine gives 1-(2- or 4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I) accompanied by a small amount of a compound (II) formed by dehydrochlorination-cyclization of 3-(2-chloroethyl)-4-(2- or 4-aminophenoxy)quinaldine. The compound of the (I) type alone was formed in the condensation with *m*-aminophenol. Condensation of *o*-, *m*-, or *p*-aminophenol with 3-vinyl-4-chloroquinaldine resulted in the formation of 3-vinyl-4-hydroxyanilinoquinaldine alone.

(Received June 29, 1960)

4-(4-hydroxyanilino)quinoline 系化合物の合成報告は 4-chloroquinoline 系化合物と *p*-アミノフェノールあるいは 4-amino-2-alkylaminomethylphenol 系化合物を縮合したカモキンその他の抗マラリア剤の合成に関連した多数の研究¹⁾があり、すべてがアミノ基で縮合した anilinoquinoline 型化合物の合成報告である。また Mukherjee²⁾, Ganapathi, Shah³⁾ は 4'-aminoacetanilide を 4-chloroquinoline 系化合物と縮合し、ついでジアゾ化して 4-(4-hydroxyanilino)quinoline の合成を報告している。しかし *o*-, *m*-アミノフェノールと 4-chloroquinoline 系化合物との縮合反応についての研究は報告されていない。

著者はさきに 4-chloroquinaldine 系化合物にサリチルアミドを縮合して N-(2-methyl-4-quinolyl)salicylamide 系化合物の合成を⁴⁾、また 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 系化合物と dihydroxybenzene から 4-monohydroxyphenoxyquinaldine 系化合物およびこれらの閉環化合物の生成について報告⁵⁾したが、ついで *o*-, *m*-, *p*-アミノフェノールと 4-クロロキナルジン系化合物との縮合反応を検討したので報告する。

4-クロロキナルジン系化合物にアミノフェノールを作用した結果、つぎのべるように Chart 1~3 (I), (II) 2 種の縮合生成物を得た。ただ *m*-アミノフェノールの場合は (I) 型縮合物のみを得たにすぎなかつたが、活性の大きい *o*-および *p*-アミノフェノールでは (I) と (II) の両型の縮合物が生成した。4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine mp 64° と *m*-アミノフェノールとの反応ではアニリンを縮合したときと同様キノリン核の 4 位の塩素と *m*-アミノフェノールのアミノ基がまず縮合、ついでこの部でさらに 3 位のクロロエチル基と脱塩酸閉環した 1-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I b) のみが生成した。*o*-, *p*-アミノフェノールを反応したときは *m*-アミノフェノールを反応したときの生成物と同型の (I a), (I c) を生成するが、同時に少量ではあるが (II) 型化合物が生成することを確めた。*o*-アミノフェノールとの縮合ではこの水酸基がキノリン核の 4 位の塩素との間で縮合して 2-aminophenoxyquinaldine 型化合物となり、ついで閉環し

*1 第 9 報：本誌 **81**, 358(1961).

*2 Oshika, Shizuoka.

1) J. H. Burckhalter, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **70**, 1368(1948); V. I. Stavrovskaya: Zhur. Obshchei Khim. **25**, 331; J. Gen. Chem. U. S. S. R. **25**, 313(1955)(C. A. **50**, 2593(1956)); A. F. Bekhi: Doklady Akad. Nauk. S. S. S. R. **101**, 679(1955)(C. A. **50**, 3441(1956)); Indian Pat. 52,003 (C. A. **51**, 497(1957)); A. K. Sen, U. P. Basu: J. Indian Chem. Soc. **34**, 833, 906(1957)(C. A. **52**, 9122, 13732(1958)); E. F. Elslager, F. H. Tendick: U. S. Pat. 2,883,982 (C. A. **53**, 16165(1959)).

2) S. L. Mukherjee: Indian Pat. **46**, 731 (C. A. **47**, 5455(1953)).

4) 長岡：本誌 **81**, 352(1931).

5) 長岡：本誌 **81**, 358(1961).

て (IIa) の八員環化合物を生成する。 *p*-アミノフェノールの縮合では生成した閉環化合物は同一分子内縮合の十員環化合物とみることが分子モデルからして不可能であり (II'c) のような二分子間の閉環物とみることが妥当である。ただ Rast 法分子量測定値 272 ((IIc) 分子量 276.3) は同一分子内の閉環物のような値を示すので (II) の構造についてはさらに検討を要する。

つぎに 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine について同様 *o*-, *m*-, *p*-アミノフェノールとの縮合反応を検討した。この場合はアミノ基で縮合した (III) 型の hydroxyanilinoquinaldine 化合物のみを生成し、水酸基で縮合した aminophenoxyquinaldine 化合物の生成は認めることができなかった。

4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 塩酸塩に対応する *o*-アミノフェノールをエタノール中加熱後、温水酸化ナトリウムで処理すると可溶物から 74% の収率で 1-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo-[3,2-*c*]quinoline (Ia) と水酸化ナトリウム液難溶物から 22% の収率で (IIa) の八員環化合物を生成した。(IIa)

Chart 1.

All melting point corrected.

の構造を決定するためつぎの実験を行なった。4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *o*-ニトロフェノールを溶媒を用いず加熱溶解して生成した 3-(2-chloroethyl)-4-(2-nitrophenoxy)quinaldine mp 168.5° をパラジウム炭素で接触還元してニトロ基をアミノ化すると容易に (IIa) と同一物が合成できた。この化合物はニトロ基がアミノ基に変わると同時にキノリン核の 3 位のクロロエチル基の塩素との間で脱塩酸閉環したものと考えられるほかなく、このことから (IIa) は水酸基のところで縮合したものであることが証明された。(Ia) の構造を確定するために 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 塩酸塩と *o*-アニシジンをエタノール中加熱してアミノ基縮合をさせ、得られる 1-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline mp 144.5~155.5° を

臭化水素酸で脱メチルした。ここに得られた mp 294~295^o(corr) の化合物は (I a) と同一物であつたので (I a) の構造は確定された。

Chart 2.

Product	m. p. (°C)	Yield (%)	Recrystd. from	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(I b)	322~324	66	dioxane	colorless prisms	$C_{19}H_{16}ON_2 \cdot \frac{1}{4} H_2O$	77.00	5.88	9.98	76.85	5.87	9.96

Melting point corrected.

Chart 3.

3-(2-chloroethyl)-4-chloroquinoline の塩酸塩と *m*-アミノフェノールとの反応ではエタノール中加熱する

と 96%の収率で 1-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I b) のみを生成した。これは (I a) の構造決定の方法に準じ 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine の塩酸塩と *m*-アニシジンとを縮合した mp 155~156° のメトキシ化合物の脱メチル化物が (I b) に一致することにより確定した。

Product	m. p. (°C)	Yield (%)	Recrystd. from	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(I c)	324~325	85	EtOH	light yellow needles	C ₁₈ H ₁₆ ON ₂	78.23	5.84	10.14	77.99	5.76	10.23
(II c)	312~315	5	EtOH	light yellow plates	C ₁₈ H ₁₆ ON ₂	78.23	5.84	10.14	77.90	5.74	10.27

All melting point corrected.

4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine の塩酸塩と *p*-アミノフェノールの反応ではエタノール中加熱すると 1-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I c) が収率 85%でまず析出してくるので、これを分別したエタノール液から 5%の収率で (II c) が得られた。(I c) は (I a) の構造決定の方法に準じて確かめた。(II c) の構造を確定するため (II a) の構造決定の方法に準じて *p*-ニトロフェノールと 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine を溶媒を加えないで加熱溶解すると 3-(2-chloroethyl)-4-(2-nitrophenoxy)quinaldine mp 171° は得られたが収量悪く精製も困難であつたのでアミノ基の活性を減じた 4-hydroxyacetanilide を用いて溶融縮合した。この場合は殆んど定量的に 4-(4-acetamidophenoxy)-3-(2-chloroethyl)quinaldine mp 219~220° が得られた。これを加水分解しアミノ化合物 mp 175~176° とし、加熱溶解して閉環させると mp 313~315° (corr) の淡黄色針晶を得た。この化合物の mp は 4-chloro-3-(2-chloroethyl)-quinaldine と *p*-アミノフェノールから少量生成した (II c) と同一 mp 313~315° (corr) であるが両化合物を同定するため紫外線吸収スペクトルを測定したところ Fig. 1 のように波形は完全に一致したので同一物であることが確認できた。

Fig. 1.

ついで 4-chloro-3-vinylquinaldine と *o*-, *m*-, *p*-アミノフェノールとをエタノール中加熱して反応した結果であるが、この場合は Chart 4 の hydroxyanilinoquinaldine 型の (III) 型化合物のみを得て aminophenoxy 型の化合物は得られなかつた。(III) 型化合物が hydroxyanilino 型であることの確認はつぎのように行なつた。(III) 型化合物のビニル基をパラジウム炭素で接触還元してエチル基にした (IV) 型化合物が、4-chloro-3-vinylquinaldine とアニシジンとから生じる methoxyanilino 型化合物を同様にパラジウム炭素で接触還元して 3 位のビニル基をエチルにかえ、ついで臭化水素酸を作用して脱メチルして得られた hydroxyanilino 型化合物と同一物であつたことから (III) 型のアミノ基縮合物であることは明らかである。

以上のべた 4-クロロキナルジン系化合物とアミノフェノールの縮合生成物について要約すると 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *m*-アミノフェノールの縮合の場合はアミノ基のみで縮合閉環した (I) 型化合物である 1-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I b) のみを、*o*-および *p*-アミノフェノールの縮合の場合は (I) 型化合物 1-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I a) および 1-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (I c)

Chart 4.

(III) Type Compds.

Starting material	Product m. p. (°C)	Yield (%)	Recrystd. from	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	O	C	H	N
<i>o</i> -aminophenol	(IIIa) 220	85	ethanol	yellow prisms	(IIIa) $C_{18}H_{16}ON_2$	78.23	5.84	10.14	78.07	5.80	10.12
<i>m</i> -aminophenol	(IIIb) 244.5~245	80	ethanol	yellow scaly	(IIIb) $C_{18}H_{16}ON_2$	78.23	5.84	10.14	78.00	5.90	10.11
<i>p</i> -aminophenol	(IIIc) 237~238	85	ethanol	yellow prisms	(IIIc) $C_{18}H_{16}ON_2$	78.23	5.84	10.14	78.06	5.95	10.18

(IV) Type Compds.

Starting material	Product m. p. (°C)	Yield (%)	Recrystd. from	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(IIIa)	(IVa) 220~222	90	ethanol	colorless prisms	(IVa) $C_{18}H_{18}ON_2$	77.67	6.52	10.07	77.71	6.28	9.95
(IIIb)	(IVb) 283~285	90	ethanol	colorless scaly	(IVb) $C_{18}H_{18}ON_2$	77.67	6.52	10.07	77.81	6.44	9.75
(IIIc)	(IVc) 233~234	90	ethanol	colorless prisms	(IVc) $C_{18}H_{18}ON_2$	77.67	6.52	10.07	77.53	6.43	10.19

を生成と同時に (IIa) および (IIb) が少量ながら生成することを認めた。4-chloro-3-vinylquinaldine とアミノフェノールの縮合反応ではすべてアミノ基が置換した hydroxyanilinoquinaldine の (III) 型化合物のみが生じた。

4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *o*-および *p*-アミノフェノールの縮合の場合にのみ少量ながら 4 位のフェノキシ縮合物の生成する原因は主として 3 位のクロロエチル基の塩素の I^- 効果にあると思はれる。一部の *o*-および *p*-アミノフェノールのアミノ基がこの塩素に結合する炭素に引きつけられるため同分子中の活性の水酸基が 4 位の塩素に作用するものであり、また *m*-アミノフェノールの場合は前述のようにアミノ基の活性やや弱く 3 位の塩素の I^- 効果に影響されることなく 4 位の塩素にのみ作用する。また 4-chloro-3-vinylquinaldine のように 3 位に I^- 効果をもたない場合はアミノ基は当然 4 位の塩素にのみ作用し水酸基の縮合は起こらない。

以上のようにアミノフェノールを 4-クロロキノリン系化合物と縮合させる場合、主としてアミノ基結合がおこなわれるのであるが、著者の場合のように 3 位に I^- 効果のあるクロロエチル基の存在する化合物では一部水酸基縮合を行ない得ることが判明した。なお *o*-アミノフェノールおよび *p*-アミノフェノールとの縮合物 (IIa), (IIc) の構造についてはさらに検討中である。

実 験 の 部

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *o*-Aminophenol の縮合反応 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine の HCl 塩 2.8 g, *o*-アミノフェノールの HCl 塩 1.5 g, EtOH 20 cc を水浴上で 2 hr 加熱, 冷後少量の結晶性物質が析出するがそのまま EtOH を水流減圧下に留去, 残留物を 5% 温 NaOH 液で 3 回抽出し可溶物と難溶物に分ける。NaOH 液は AcOH 酸性にすると NaOH 可溶物を沈殿。これは 1-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (Ia) で EtOH から再結晶, mp 294~295°(corr) 微黄色針晶, 収量 2 g (74%)。NaOH 液難溶物は温 EtOH 少量にとかし 3% Na_2CO_3 液中に攪拌しながら滴加, 析出する結晶は (IIa) で BuOH から再結晶, mp 302~303°(corr) 淡黄色プリズム晶, 収量 0.6 g (22%)。

3-(2-Chloroethyl)-4-(2-nitrophenoxy)quinaldine 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 2.4 g に *o*-nitrophenol 1.4 g を加え 170~180° で 30 min 加熱, 内容物は淡黄色から紫色にかわる. 冷後 5% 温 NaOH 液で未反応の *o*-nitrophenol を除き, NaOH 液に難溶物は EtOH から再結晶, mp 168.5°, 無色プリズム晶, 収量 1 g. C₁₈H₁₅O₃N₂Cl 計算値 C 63.09, H 4.38, N 8.17, 実験値 C 62.91, H 4.40, N 8.42.

3-(2-Chloroethyl)-4-(2-nitrophenoxy)quinaldine の還元生成物 EtOH 溶媒で Pd-C で接触還元すると 3 mol の H₂ を吸収. 常法により処理. BuOH から再結晶, mp 302~303° (corr) 淡黄色プリズム晶, ハロゲン反応陰性, ジアゾ反応陰性, 収量殆んど定量的. (IIa) と一致.

1-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 4-chloro-3-(2-chloroethyl)-quinaldine の HCl 塩 2.8 g, *o*-アニシジンの HCl 塩 1.8 g, EtOH 20 cc を水浴上 3 hr 加熱. EtOH を留去後, 残留物は熱水に溶かし Na₂CO₃ アルカリ性にすると油状物沈殿, ベンゼンで抽出, ベンゼンを留去した残留物は Me₂CO を加えて刺激すると結晶化. EtOH から再結晶, mp 144.5~145.5°, 無色プリズム晶, 収量 2.5 g. C₁₉H₁₈ON₂ 計算値 C 79.59, H 6.25, N 9.65, 実験値 C 78.75, H 6.22, N 9.73.

1-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 2,3-dihydro-1-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 1 g に 47% HBr を加え水浴上 3 hr 加熱, 水流減圧下に留去, 残留物は常法により遊離塩基として EtOH から再結晶, mp 294~295° (corr) 0.8 g. (Ia) と一致.

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *o*-Anisidine の溶融縮合反応 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 2.4 g に *o*-アニシジン 1.4 g を加え, 徐々に温度を上げて 150° で 10 min 加熱すると内容物は暗褐色にかわり, HCl ガスを発生し粘稠性強くなる. 冷後熱水に溶解し Na₂CO₃ アルカリ性にするると赤色粘稠の油状物沈殿. ベンゼンで抽出, ベンゼン留去残留物は Me₂CO を加え刺激すると結晶析出. 結晶は EtOH から再結晶 mp 295~296° (corr) の (Ia) で収量 1.2 g. Me₂CO 母液は濃縮し放置すると mp 144.5~145.5° の 2,3-dihydro-1-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline を析出. 収量 0.8 g.

1-(3-Hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (Ib) 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine の HCl 塩と *m*-アミノフェノールの HCl 塩を EtOH 中, *o*-アミノフェノールの縮合反応に準じて製す. mp 322~324° (corr) 収率 96%. または 2,3-dihydro-1-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline を前述脱メチル化の方法に準じて製した. 収率 80%.

1-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 4-chloro-3-(2-chloroethyl)-quinaldine の HCl 塩と *m*-アニシジンの HCl 塩を EtOH 中, *o*-アニシジンの縮合反応に準じて製す. Me₂CO から再結晶. mp 155~156°, 無色プリズム晶, 収率 85%. C₁₉H₁₈ON₂ 計算値 C 78.59, H 6.25, N 9.64, 実験値 C 78.45, H 6.13, N 9.47.

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *m*-Anisidine の溶融縮合反応 *o*-アニシジンの溶融縮合反応に準じて製す. 2,3-dihydro-1-(3-hydroxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (Ib) の収率 30%, 2,3-dihydro-1-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline の収率 52%.

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *p*-Aminophenol の溶融縮合反応 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine HCl 塩と *m*-アミノフェノール HCl 塩を EtOH 中 *o*-アミノフェノールの縮合反応に準じて製す. NaOH 液可溶物は (Ic) で mp 324~325° (corr). 淡黄色針晶, 収率 85%. NaOH 液難溶物は (IIIc) で mp 313~315° (corr). 淡黄色板晶, 収率 5%.

1-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine の HCl 塩と *p*-アニシジンの HCl 塩を EtOH 中 *o*-アニシジンの縮合反応に準じて製す. EtOH から再結晶, mp 167.5~168.5°, 無色プリズム晶, 収率 80%. C₁₉H₁₈ON₂ 計算値 C 78.59, H 6.25, N 9.65, 実験値 C 78.33, H 6.21, N 9.48.

1-(4-Hydroxyphenyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline 2,3-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline を前述脱メチル化の方法に準じて製す. mp 324~325° (corr). (Id) と一致.

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine と *p*-Anisidine の溶融縮合反応 *o*-アニシジンの溶融縮合反応に準じて製す. (Ic) の収率 60%, 2,3-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline の収率 25%.

3-(2-Chloroethyl)-4-(4-acetamidophenoxy)quinaldine 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine 2.4 g に *p*-acetaminophenol 1.5 g を 150~160° で 30 min 加熱, 冷後 NaOH 液で処理し難溶物を EtOH から再結晶, mp 219~220°. 無色プリズム晶, 収量 3.4 g. NaOH 液に難溶, FeCl₃ 反応陰性. C₂₀H₁₉O₂N₂Cl 計算値 C 67.70, H 5.36, N 7.90, 実験値 C 67.75, H 5.34, N 7.91.

3-(2-Chloroethyl)-4-(4-aminophenoxy)quinaldine 3-(2-chloroethyl)-4-(4-acetamidophenoxy)quinaldine を 10% HCl と水浴上 2 hr 加熱. 冷後 Na₂CO₃ アルカリ性にするると結晶析出. EtOH から再結晶. mp 175~176°. 無色針晶. 収率殆んど定量的. ハロゲン反応陽性. NaOH 液に難溶, カルピラミン反応陽性, ジアゾ反応陽性. C₁₈H₁₇ON₂Cl 計算値 C 69.16, H 5.43, N 8.96, 実験値 C 69.28, H 5.41, N 8.91.

3-(2-Chloroethyl)-4-(4-aminophenoxy)quinaldine の閉環生成物 3-(2-chloroethyl)-4-(4-aminophenoxy)quinaldine 1 g を油浴上 180~190° で 10 min 加熱すると内容物は暗褐色にかわり微かに発泡して固化. 熱

EtOH に溶解し 3% Na_2CO_3 液中に攪拌しながら滴加，暗褐色結晶析出。EtOH から再結晶。mp 313~315° (corr). 収量 0.6 g. ハロゲン反応陰性。カルビラミン反応陽性，ジアゾ反応陰性。(IIc) と一致。

4-(2-Hydroxyanilino)-3-vinylquinaldine (IIIa), 4-(3-Hydroxyanilino)-3-vinylquinaldine (IIIb), 4-(4-Hydroxyanilino)-3-vinylquinaldine (IIIc) 4-chloro-3-vinylquinaldine の HCl 塩と *o*-, *m*-, *p*-アミノフェノールの HCl 塩のそれぞれを EtOH 中 1~2 hr 加熱して製す。

3-Ethyl-4-(2-hydroxyanilino)quinaldine (IVa), 3-Ethyl-4-(3-hydroxyanilino)quinaldine (IVb), 3-Ethyl-4-(4-hydroxyanilino)quinaldine (IVc) (IIIa), (IIIb), (IIIc) をそれぞれ EtOH 溶媒で Pd-C で接触還元して製す。または 3-ethyl-4-(2-methoxyanilino)quinaldine, 3-ethyl-4-(3-methoxyanilino)quinaldine, 3-ethyl-4-(4-methoxyanilino)quinaldine を前述脱メチル化の方法に準じて製す。

3-Ethyl-4-(2-methoxyanilino)quinaldine HCl 4-chloro-3-vinylquinaldine HCl 塩と *o*-アニシジン HCl 塩とを EtOH 中加熱し 4-(2-methoxyanilino)-3-vinylquinaldine を合成したが精製困難。これは EtOH 溶媒で Pd-C で接触還元して 3-ethyl-4-(2-methoxyanilino)quinaldine HCl 塩として精製した。mp 212~213°。無色プリズム晶。C₁₉H₂₀ON₂·HCl 計算値 C 69.39, H 6.39, N 8.52, 実験値 C 69.03, H 6.21, N 8.33,

4-Chloro-3-vinylquinaldine と *m*-Anisidine から (IVb) の合成 4-chloro-3-vinylquinaldine の HCl 塩と *m*-アニシジンの HCl 塩を EtOH 中加熱して 4-(3-methoxyanilino)-3-vinylquinaldine と，さらにこれを Pd-C で接触還元して 3-ethyl-4-(3-methoxyanilino)quinaldine を合成したが共に精製困難。ついで HBr で脱メチル化し 3-ethyl-4-(3-hydroxyanilino)quinaldine を製した。mp 282~283° (IVb) に一致。

4-(4-Methoxyanilino)-3-vinylquinaldine HCl 4-chloro-3-vinylquinaldine の HCl 塩と *p*-アニシジンの HCl 塩を EtOH 中 1 hr 加熱して製す。Me₂CO から再結晶。mp 224~225°，桃黄色針晶，収率 80%。C₁₉H₁₈ON₂·HCl 計算値 C 69.83, H 5.82, N 8.57, 実験値 C 69.51, H 5.54, N 8.32。

3-Ethyl-4-(4-methoxyanilino)quinaldine HCl 4-(4-methoxyanilino)-3-vinylquinaldine HCl 塩を EtOH 中 Pd-C で接触還元。Me₂CO から再結晶，mp 212~213°，桃色針晶，収率 90%。C₁₉H₂₀ON₂·HCl 計算値 C 69.39, H 6.39, N 8.52, 実験値 C 69.51, H 6.43, N 8.55。

終わりに本研究に御懇篤な御指導と御校閲を賜わった恩師小沢樹夫教授に謹謝し，実験に協力された渋谷茂雄，西家好乃および元素分析を担当された斉藤佳子，磯野芳子の諸氏に感謝します。

静岡薬科大学

UDC 547.92 : 577.152

79. 野口俊作：麦芽酵素によるステロイドエステルの加水分解 その 1

ステロイドアセテートの選択的加水分解反応

(ステロイドの研究 第 20 報^{*1})

Shumsaku Noguchi: Steroids. XX. Hydrolysis of Steroidal Esters by Malt Enzyme. (1). Selective Hydrolysis of Steroidal Acetates.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

It was found that an enzyme which effects hydrolysis of steroidal ester was present in malt enzyme (Diastase J.P. or its original powder), Taka-diastase, and pig pancreas diastase. This hydrolase hydrolyzes the acetoxyl in 16, 17, 20, and 21 position but not that in other positions, indicating a rather interesting selectivity. This hydrolysis occurs when the aqueous solution of foregoing enzyme preparation is added to ethanolic solution of steroidal ester and the mixture allowed to stand over night. This method was utilized for the hydrolysis of monohydroxylated Reichstein's substance S diacetates (Ia to Id) and the corresponding monoacetates (IIa to IId) were obtained in a good yield.

(Received June 29, 1960)

ステロイドエステルの加水分解酵素が動植物組織中にひろく存在し¹⁾，またある種の微生物によっても生産され

^{*1} 本研究は，西川正元：ステロイドの研究 (M. Nishikawa: Steroids) の一部である。本論文の速報は Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 563(1960)。

^{*2} Juso-nishino-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) H. J. Hübener, J. G. H. Schmidt: Z. physiol. Chem., Hoppe-Seyler's 296, 246(1954) その他。