v) 加水分解: 5% H_2SO_4 で加水分解する. aglycone は mp 272~274°, アセチル化物は 115~118° および 184~185° の二重融点を示し, それぞれ kaempferol, kaempferol tetraacetate と混融して融点降下なし. 糖部は常法により PPC を行なう. Rf 0.50, glucose 0.50, galactose 0.44 ($\text{BuOH} \cdot \text{pyridine} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3:2:1) 二重展開), 試薬 *p*-anisidine $\cdot\text{HCl}$ MeOH 溶液.

御指導を賜った本教室 真崎辰次教授に御礼申し上げます. trifolin 標品は東京大学 服部静夫先生より熊本女子大学 九谷 昇先生に分与された品をさらに分与戴いたものであり, astragalin 標品は静岡大学 中村敏郎先生より御恵与戴いたものです. また元素分析は本学薬学部 藤島せい子氏に御願いたし. 厚く御礼申し上げます.

熊本大学教育学部

UDC 547.831.7.07

三橋監物, 塩谷俊作: 7-Tosyloxy-, 7-Methoxy-, 5-Tosyloxy-, および 5-Methoxy-quinoline 1-Oxide の Benzoyl Nitrate によるニトロ化反応について*¹

Kemmotsu Mitsuhashi and Shunsaku Shiotani: Studies on Nitration of 7-Tosyloxy-, 7-Methoxy-, 5-Tosyloxy-, and 5-Methoxyquinoline 1-Oxide with Benzoyl Nitrate.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama*²)

Nitration of 7-tosyloxy-, 7-methoxy-, 5-methoxy-, and 5-tosyloxy-quinoline 1-oxides with 1 mole of benzoyl chloride and silver nitrate gave the corresponding 3-nitro derivatives. Further reaction of the resulting 3-nitro derivatives of 7- and 5-tosyloxyquinoline 1-oxides with 2 moles of benzoyl chloride afforded 1-benzoyloxycarbo-styryls. In this case, nitration of the benzene ring did no take place, probably due to the steric hindrance of the tosyloxyl group. In a similar case, 3-nitro-7-methoxyquinoline 1-oxide was nitrated at 6-position and 3-nitro-5-methoxyquinoline 1-oxide in 8-position, by the polar effect of the methoxyl group. The structure of these nitrated quinolines were established by the ultraviolet and infrared absorption spectra, and by synthetic method.

(Received August 7, 1961)

著者等は別の研究の途上 3-nitro-7-alkoxyquinoline を必要としたので, これらを落合等の benzoyl nitrate を用いるキノリン 1-オキサイドのニトロ化法¹⁻⁴⁾ を利用して合成し, あわせてキノリンのベンゼン (Bz) 部に極性効果の強いメトキシ基, または容積の大きいトシルオキシ基の存在する場合これら置換基の本反応におよぼす影響について検討する目的から本研究を行ない, 若干の知見を得た.

すなわち I-series 化合物にクロロホルム中で 1 mol のベンゾイルクロライドと硝酸銀とを作用させると, それぞれ対応する 3-ニトロ体 (II-series) を生成する (Chart 1). これら化合物のニトロ基の位置は落合等の報告¹⁻⁴⁾ から推して 3 位であろうと考えられたが事実 (IIa) を三塩化磷で脱酸素, ついで加水分解した成績体は *m*-アミノフェノールとニトロマロンアルデヒドとの縮合⁵⁾ で生成する 3-nitro-7-quinolinol (V) と同一物質で

*¹ 日本薬学会北陸支部例会 (1960, 11 月 および 1961, 6 月) で講演.

*² Okuda 5, Toyama.

1) E. Ochiai, C. Kaneko: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 56(1957).

2) Idem: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 191(1959).

3) Idem: Ibid. 7, 195(1959).

4) Idem: Ibid. 7, 267(1959).

5) F. C. Uhle, W. A. Jacobs: J. Org. Chem. 10, 76(1945); J. S. Morley, J. C. E. Simpson: J. Chem. Soc. 1948, 2024.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

あり、また (IIb) 自身も *m*-アニシジンから同方法で合成した 3-nitro-7-methoxyquinoline (VI) から作った 1-オキサイド体と同じであった。(IIa), (IIb) の UV スペクトルと (IIc), (IId), (IIe) のそれらとの比較から後者もまた 3-ニトロ体であることを確認した (Fig. 2).

ついで II-series の化合物に 2 mol のベンゾイルクロライドと硝酸銀を作用させてつぎの結果を得た。すなわちトジロキシ体 (IIa) と (IIc) の Bz 部はニトロ化を受けないで対応する 1-benzoyloxy-3-nitrocarbostyryl 体 (IVa) または (IVc) を生成し、7-メトキシル体 (IIb) ではニトロ化されてジニトロ体 (IIIa) と dinitro-1-benzoyloxycarbostyryl 体 (IVb) とをほぼ 1:1 の割合で生成した。なお (IVb) は (IIIa) に過剰の同ニトロ化剤を作用して作ることができた。他方 5-メトキシル体 (IId) からはジニトロ-1-オキサイド体 (IIIb) のみが得られた。

これら反応生成体のうち (IIIa) の Bz 部ニトロ基の位置はそれの脱酸素体が 4-ニトロ-*m*-アニシジンとニトロマロンアルデヒドとの縮合によって得られる 3,6-dinitro-7-methoxyquinoline (VII) と同一物質であったことから 6 位であることを決定した。また (IVa), (IVb), (IVc) の構造は、それらの UV スペクトルが 1-benzoyloxy-3,6-dinitrocarbostyryl¹⁾ および 1-benzoyloxy-3-nitro-6-methylcarbostyryl³⁾ のそれらとよく類似し (Fig. 4), また IR スペクトルに $\nu_{C=O}$ の吸収が各 2 本 (アミド型とエステル型) が認められることおよび加水分解によって安息香酸を生ずることなどから 1-benzoyloxycarbostyryl 体であることを確かめた。

(IId) のニトロ化で生成する (IIIb) の構造については新しく導入されたニトロ基の位置が 6 位と 8 位の 2 種の可能性が考えられ、8 位はこの反応の機構⁴⁾ における中間体の 1 位ベンゾイルオキシ基による立体障害をうけるため、6 位のニトロ化がより可能であろうと考えられた。しかし、このことはつぎの事実から反対であることが判った。すなわち (IIe) の脱酸素体 3-nitro-5-chloroquinoline (VIII) を硫酸-硝酸カリウム法で 3,8-ジニトロ

体^{6,7)} (IX) とし, ついで 5 位塩素をナトリウムメチラートでメトキシル基に変じて⁸⁾, mp 189~191° の 5-methoxy-3,8-dinitroquinoline (X) を合成し, 別に 5-chloro-6-nitroquinoline⁹⁾ の塩素を上と同様の方法でメトキシル基に変じて得られる (XI) を AcOH-H₂O₂ 法によって 1-オキサイド体とし, これをベンゾイルクロライドと硝酸銀で 3 位をニトロ化すると mp 183~184° の 3,6-dinitro-5-methoxyquinoline 1-oxide (XII) となるが (X) と (IIIb) の脱酸素体との混融では融点降下なく, (XII) の融点が (IIIb) の融点 (214-216°) と著しく異なることから (IIIb) が 3,8-ジニトロ体であることを確かめた.

Chart 1.

Nitro-derivatives of Quinoline 1-oxide (I-, II- and III-Series)
and of 1-Benzoyloxy carbostyryl (IV-Series)

Table I.

Compd. No.	m.p. (°C)	Solvent	Formula	Appear- ance	Analysis (%)						IR
					Calcd.			Found			
					C	H	N	C	H	N	
(Ia)	157~158.5	(a)	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ NS	(e)	60.94	4.15	4.44	61.18	4.32	4.29	
(Ib)	78~80	(a)	C ₁₀ H ₉ O ₂ N•2H ₂ O	(e)	56.86	6.20	6.63	57.58	6.13	6.78	
	136~139		C ₁₀ H ₉ O ₂ N								
(Ic)	141~142	(a)	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ NS	(e)	60.94	4.15	4.44	60.90	4.20	4.52	
(Ie)	134~136	(a)	C ₆ H ₆ ONCl	(f)	60.18	3.37	7.80	60.19	3.49	7.79	
(II a)	198~200 (dec.)	(b)	C ₁₆ H ₁₂ O ₆ N ₂ S	(g)	53.33	3.36	7.78	53.46	3.49	7.58	
(II b)	213~216 (dec.)	(b)	C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₂	(g)	54.55	3.66	12.72	54.80	3.64	12.86	
(II c)	197~199 (dec.)	(b)	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ N ₂ S	(g)	53.33	3.36	7.78	53.69	3.49	7.54	
(II d)	188~191	(b)	C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₂	(h)	54.55	3.66	12.72	54.75	3.97	12.60	

6) G. M. Bennett, J. F. Grove: J. Chem. Soc. 1945, 378.

7) A. K. Sen, N. K. Ray, U. P. Basen: J. Sci. Ind. Research 11B, 322(1952) (C. A. 47, 10535b(1953)).

8) A. Tomisek, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 68, 1588(1946).9) R. E. Lutz, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 68, 1324(1946).

(IIe)	178~180.5	(b)	$C_9H_5O_3N_2Cl$	(g)	48.12	2.24	12.47	48.41	2.45	12.28
(IIIa)	215~217 (dec.)	(b)	$C_{10}H_7O_6N_3$	(g)	45.29	2.66	15.85	45.32	2.70	15.91
(IIIb)	214~216 (dec.)	(b)	$C_{10}H_7O_6N_3$	(h)	45.29	2.66	15.85	45.28	2.69	16.17
(IVa)	133~134 (dec.)	(b)	$C_{23}H_{16}O_8N_2S \cdot H_2O$	(g)	55.42	3.64	5.62	56.01	3.87	5.59
	148~151		$C_{23}H_{16}O_8N_2S$							(j)
(IVb)	228~230 (dec.)	(b)	$C_{17}H_{11}O_8N_3$	(i)	52.99	2.88	10.91	53.26	3.02	10.99
(IVc)	191~194 (dec.)	(d)	$C_{23}H_{16}O_8N_2S$	(h)	57.50	3.36	5.83	57.16	3.57	5.88
(V)	269 (dec.)	(c)	$C_9H_6O_3N_2$	(g)	56.84	3.18	14.73	56.99	3.33	14.59
(V')	165~165.5	(d)	$C_{11}H_9O_4N_2$	(i)	56.90	3.47	12.07	57.19	3.41	12.00
(VIII)	145~146.5	(b)	$C_9H_5O_2N_2Cl$	(i)	52.30	2.41	13.43	51.86	2.58	13.61
(IX)	151~152.5	(b)	$C_9H_4O_4N_3Cl$		42.63	1.59	16.57	42.56	1.79	16.40
(X)	189~191	(b)	$C_{10}H_7O_6N_3$		48.20	2.83	16.86	48.36	3.20	16.66
(XI)	125~126.5	(b)	$C_{10}H_8O_3N_2$	(i)	58.82	3.95	13.72	58.87	4.06	14.47
(XII)	183~184	(b)	$C_{10}H_7O_6N_3$	(g)	45.29	2.66	15.85	45.99	2.84	15.82

Solvent: (a) AcOEt, (b) Me₂CO, (c) 50% AcOH, (d) EtOH.

Appearance: (e) colorless needles, (f) colorless cubes, (g) yellow needles, (h) yellow cubes, (i) pale yellow needles.

IR absorption spectra: (j) $\nu_{C=O}$ 1713, 1789 (KBr), (k) $\nu_{C=O}$ 1707, 1790 (Nujol), (l) $\nu_{C=O}$ 1682, 1769 (Nujol).

以上の事実はこの反応においてキノリン-1-オキシド自身と同様にその Bz 部置換体も 3 位のニトロ化が優先し、それに続く Bz 部のニトロ化に際しトリルオキシ基のような大きい容積を占める置換基が 5 位または 7 位に存在するときはその立体障害をうけて Bz 部のニトロ化が阻止されてカルボスチリル体の生成にとどまり、他方メトキシル基のようなオルト・パラ配向性の強い置換基の存在ではその極性効果などにも支配される形で Bz 部のニトロ化が行なわれることを示している。

実 験 の 部

I-Series: (Ia), (Ib), (Ic), (Id) および (Ie) の合成 (Id) は岡本の方法¹⁰⁾ にしたがって 5-nitroquinoline 1-oxide に MeONa を作用させて作り、他はそれぞれ対応するキノリン体を AcOH-H₂O₂ 法で N-oxide 化して得た。なお (Ib) は 2 分子の結晶水を含みこれは常法では容易に脱水できなかったが CHCl₃ 中 BaO で取扱い無水物とした。また、(Ie) を作る際に 5-chlorocarbostyryl と推定される物質が少量副生する。無色針晶。mp 198° (Me₂CO). C_9H_6ONCl Anal. Calcd. C 60.18, H 3.37, N 7.80. Found C 60.19, H 3.48, N 7.93. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1625 (KBr).

II-Series: (IIa), (IIb), (IIc), (IId) および (IIe) の合成 上記 I-series 化合物を CHCl₃ に溶解し、1 mol のベンゾイルクロライド (BzCl) と AgNO₃ を -10° で加えこの温度で 3~5 hr, さらに室温で 5~8 hr 攪拌、2~3 日放置後 AgCl を濾去、CHCl₃ 液を NaHCO₃ 水、5% HCl で洗浄、水洗、乾燥 (Na₂SO₄) の後 CHCl₃ 残留物を Me₂CO から再結晶。収率: (IIa) 60.2%^{a)}, (IIb)^{b)} 50%, (IIc) 40.2%, (IId) 29.2%^{b)}, (IIe) 34.3%^{b)}。

a) (IIa) の他に 7-tosyloxycarbostyryl と推定される物質を微量得た。無色針晶 mp 213~215°. $C_{16}H_{13}O_4NS$ Anal. Calcd. C 60.94, H 4.15, N 4.44. Found C 60.52, H 3.97, N 4.58. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1679 (KBr).

b) HCl 洗液および Me₂CO 母液から各々 6, 20, 26.4% の原料回収がみられた。

II-Series 化合物と BzCl-AgNO₃ (2 mol) の反応 II-series 化合物に対し 2 mol の BzCl と AgNO₃ とを I-series の場合と同様に反応させてつぎの結果を得た。(IIa) から (IVa) を (80%), (IIb) から (IIIa) と (IVb) とを (39% および 22%), (IIc) から (IVc) を (40%), (IId) から (IIIb) を (54%) それぞれ得た。

(IIIa) と BzCl-AgNO₃ の反応 120 mg の (IIIa) に 320 mg の BzCl と 460 mg の AgNO₃ を上と同様に反応、処理し mp 228~230° (decomp) の物質 120 mg (66%) を得た。(IVb) と混融し融点降下なし。

3-Nitro-7-hydroxy-, 3-Nitro-7-methoxy-, および 7-Methoxy-3,6-dinitroquinoline (V), (VI) および (VII) の合成 *m*-aminophenol, *m*-anisidine あるいは 4-nitro-*m*-anisidine を 15% HCl に溶解し、対応量の Na[CNO₂(CHO)₂]·H₂O を加えると直ちに *o*-(2-formyl-2-nitroethylidene)aniline 体の黄色粉末が析出する。これを濾取、水洗、乾燥後約 2 倍量の ZnCl₂ を加えて 150~170° に加熱、冷後 conc HCl で抽出、計算量の NaOH を加え、さらに AcOH 酸性とし、得られる沈殿を濾取、水洗の後再結晶。(V): mp 269° (decomp) (44.5%)。これを Ac₂O-AcONa で acetyl 化すれば (V') となる。(VI): 微黄色針晶 mp 144.5~145°

10) 岡本: 本誌 71, 297(1951).

(EtOH) (30%). これを $\text{AcOH-H}_2\text{O}_2$ 法で N-oxide 化したものは (IIb) と混融し融点降下なし. (VII): 淡黄色針晶 mp 184~189° (MeOH) (18.6%).

(IIa), (IIe), (IIIa) および (IIIb) の PCl_3 による脱酸素 落合等の方法¹⁾にしたがい PCl_3 と処理しつぎの結果を得た. (IIa) から mp 186~188° の淡黄色結晶 (Me_2CO) (65.4%) を得た. この物質を EtOH 性 KOH で加水分解し, $\text{Ac}_2\text{O-AcONa}$ で acetyl 化して得られる mp 163~165° の物質は先の (V') と混融し融点降下なし. また, (IIIa) からの mp 183~187° の物質は先の (VII) と混融し融点降下なし. (IIe) からは (VIII) (73.5%) を, (IIIb) からは (X) を得た.

(VIII) のニトロ化 160 mg の (VIII) を conc H_2SO_4 2 cc に溶かし粉末 KNO_3 400 mg を少量ずつ加え, 水浴上で 2 hr 加温, 一夜室温に放置後氷水 20 cc を加え, 析出する結晶を濾取し, NaHCO_3 水で洗浄, 水洗の後 Me_2CO から再結晶. 淡黄白色菱柱晶 (IX) を得る. 収量 170 mg (87.5%).

5-Methoxy-3,8-dinitroquinoline (X) 140 mg の Na を MeOH 10 cc に加えて MeONa とし, これに 230 mg の (IX) を加えて 1 hr 還流の後 MeOH を留去, 氷水を加え, CHCl_3 で抽出, CHCl_3 残留物 (110 mg) を Me_2CO から再結晶. 淡黄色鱗片晶 mp 188~190° 先に (IIIb) から得た (X) と混融し融点降下なし.

5-Methoxy-6-nitroquinoline (XI) 0.3 g の 5-chloro-6-nitroquinoline を (IX) から (X) を作ったと同様に反応処理し (XI) (0.3 g) を得た.

5-Methoxy-3,6-dinitroquinoline 1-oxide (XII) 0.3 g の (XI) を常法通り N-oxide 化し, 得られる mp 177~180.5° (decomp) の黄色針晶 (Me_2CO) 140 mg を I-series から II-series の場合と同様に反応, 処理し mp 183~184° の (XII) 100 mg を得た.

本研究の元素分析, IR スペクトルの測定の一部は塩野義製薬研究所, 三共高峰研究所において行なった. ここに御好意と御便宜を賜ったことを深く感謝します. また本研究に協力された 江川 宏, 大城善昇, 齋藤外喜夫, 田辺正孝の諸君に深甚の深意を表します.

富山大学薬学部

UDC 615.32 : 582.675.3

柴田承二, 村田忠一, 藤田路一: 和漢薬成分の研究 (第6報^{*1}) 八角蓮の成分について

Shoji Shibata, Tadakazu Murata, and Mitiiti Fujita: Studies on the Constituents of Japanese and Chinese Drugs. VI. On the Constituents of Rhizome and Roots of *Podophyllum pleianthum* HANCE.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

The constituents of rhizome and roots of *Podophyllum pleianthum* HANCE, a Chinese drug (八角蓮), have been investigated to isolate podophyllotoxin, desoxypodophyllotoxin, astragalin (kaempferol-3-D-glucoside), quercetin-3-D-galactoside, quercetin, kaempferol, and β -sitosterol.

(Received August 8, 1961)

台湾産の植物 *Podophyllum pleianthum* HANCE (Berberidaceae メギ科) の根茎および根は台湾において古くから民間薬として腹痛, リウマチ, 癰瘡, 蛇咬傷などに効ありとして用いられ, また吐剤としても使用されている.

Podophyllum 属植物については北米産の *Podophyllum peltatum* L. およびインド産の *P. emodi* WALL. の根茎が瀉下成分を有することが知られており, ポドフィリム脂 (Podophyllin) から podophyllotoxin, desoxypodophyllotoxin, α - および β -peltatin 等のリグナン系化合物が得られている. Podophyllin は米国で condyloma acuminatum などの治療に用いられたとの報告があり, Hartwell 等^{1,2)} は podophyllotoxin および

*1 第5報: 柴田, 西川, 本誌 81, 1635(1961).

*2 Hongo, Bunkyo-ku. Tokyo.

1) J. L. Hartwell, A. W. Schrecker: The Chemistry of Podophyllin in L. Zechmeister (ed.) Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Bd. XV, 83~166 (Springer-Verlag, Wien (1958)).

2) J. L. Hartwell, M. J. Shear: Cancer Research 7, 716(1947).