UDC 547.831.6.07

里田 勲, 福井富次郎, 森 一雄, 山本泰男, 立脇信清: キノリン誘導体の合成研究
(第1報) N-置換グリシンアミド誘導体の合成

Isao Satoda, Tomijiro Fukui, Kazuo Mori, Yasuo Yamamoto, and Nobukiyo

Tatewaki: Synthesis of Quinoline Derivatives. I. N-Substituted
Glycine Dimethylamido Derivatives.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.*1)

Condensation of aminoquinoline derivatives (III, IV, XII, XX) with N,N-dimethyl-2-chloroacetamide affords glycineamide-type quinoline derivatives (V, VI, XIII, XXI) and addition of a small quantity of potassium iodide in this reaction markedly increases the yield. Acetylation of V, VI, XIII, and XXI so formed with acetic anhydride afforded the acetylated compounds (VII, VIII, XIV, XXII) which were far more soluble in water than the starting materials. The use of N,N-dimethyl-2-bromopropionamide in place of N,N-dimethyl-2-chloroacetamide failed to give the condensation product in majority of cases except for XII which formed the objective condensate XV. 2-Phenyl-cinchoninic acid (XXIII) was derived to its acid chloride (XXIV) or ester (XXV) and condensed with glycine derivatives to obtain the amino acid amide derivatives (XXVI, XXVII, XXIX) of XXIII.

(Received May 11, 1962)

4-(2-dimethylaminopropionamido)antipyrine^{1,2)} (A) の優れた鎮痛解熱作用が報ぜられて以来, 著者等はグリシッド型結合を有する A と対称型のアミノ酸アミド型化合物を多く合成し, その中でアンチピリン系の B,³⁾ フェナセチン系の C⁴⁾ サリチルアミド系の D⁵⁾ において優れた鎮痛作用が認められ, 引続き各種置換グリシン

Chart 1.

ジメチルアミド誘導体を合成しているが, 今回その一部であるキノリン系誘導体について二, 三の知見を得たので報告する. アミノキノリン誘導体では Pamaquine, Pentaquine 等が抗マラリア剤として知られているが, 鎮痛剤として実用に供せられているものはない. しかしながらカルボキシル基を有する誘導体には Cinchophen, Neocinchophen 等が, 鎮痛解熱剤特に痛風の治療に広く用いられているので, これ等の水溶性の増加, 副作用の低減をねらって Chart 2 および 3 に示すような誘導体の合成に着手した.

*1 Kisshoin, Minami-ku, Kyoto.

1) 高橋, 千田: 本誌, 72, 614 (1952).

2) 荻生, 藤村: 本誌, 73, 437 (1953).

3) 高橋, 里田, 他: 本誌, 80, 639 (1960).

4) 高橋, 里田, 他: 本誌80, 902 (1960).

5) 里田, 福井, 他: 本誌, 82, 218 (1962).

Chart 2.

6-alkoxy-8-nitroquinoline (I および II) は Mosher の報告⁶⁾ に基づいて Skraup 反応により合成したが、I および II を 10% パラジウム炭存在下接触還元するとそれぞれ相応するアミン III および IV が得られる。これらをメタノールまたはエタノール溶媒中酢酸ナトリウムを脱酸剤としてクロル酢酸ジメチルアミドを反応させると V および VI が得られるが収率が悪い。しかしながらこの際反応液に沃化ナトリウムまたは沃化カリウムを少量加えると収率が著しく向上することが判明した。得られた V および VI を無水酢酸と 5~8 時間 100° に加熱すると 85% 以上の収率で目的物の N,N-dimethyl-2-[N-(6-alkoxy-8-quinolyl)acetamido]acetamide VII および VIII が得られる。o-methoxyaniline (IX) の N-アセチル体をニトロ化⁷⁾ すると 2 ケの異性体 X および XVII が得られる。以下 Skraup 反応を経て X から N,N-dimethyl-2-[N-(8-methoxy-6-quinolyl)-acetamido]acetamide (XIV) を得た。VII, VIII および XIV はともに N-置換グリシン誘導体と考えられるが、さらにアラニン誘導体を得る目的で N,N-dimethyl-2-bromopropionamide をそれぞれ III, IV および XII に反応させたところ XII の場合は低収率ながら XV を与えたが III, IV の場合は目的物を得ることができず原料の大部分が回収された。前述の IX のニトロ化により得られた XVII は通常の Skraup⁶⁾ 反応 (グリセリン・硫酸法) では目的物である 5-nitro-8-methoxyquinoline (XIX) を 34% の収率でしか与えないがリン酸・アクロレイン法⁸⁾ を用いると 60% の収率を示した。しかしながら原料の XVII は X との純粋分離が困難であり、したがって XVII を容易に得ることができないため、XVIII→XIX に示したような別途合成を考案した。o-methoxyaniline (IX)

6) H. S. Mosher: Org. Synthesis, 27, 48.

7) R. Johnson, R. Adams: J. Am. Chem. Soc., 45, 1312 (1926).

は Skraup 反応により 27% の収率で 8-methoxyquinoline (XVIII) を与えると⁸⁾ 報告されているが、著者等の用いた硫酸・グリセリン法⁹⁾ では 80% の収率で XVIII を与えた。これをニトロ化すると大部分 m.p. 148~149° の物質 XIX が得られ XVII から得られたものと混融して同一物質であることを確認した。XIX を還元してアミン XX を得、以下同様にして N,N-dimethyl-2-[N-(8-methoxy-5-quinolyl)acetamido]acetamide (XXII) を合成した。

Chart 3.

既述の chinchophen (XXIII) およびそのエステルである Neochinophen (XXXII) およびウレタン構造を持つ Fantan (XXXIII) 等が実用に供せられているが Chart 2 で行なったと同様にアミノ酸アミド誘導体を合成した。XXIII を硫酸とメタノールに合して煮沸しメチルエステル (XXV) を得たが XXV にナトリウムメチラートの存在下 N,N-dimethyl-2-aminoacetamide を縮合させると、N-(dimethylcarbamoylmethyl)-2-phenylcinchonin-

amide (XXVI) が得られる。これは acid chloride⁹⁾ (XXIV) に脱酸剤の存在下 N,N-dimethyl-2-aminoacetamide を縮合させても合成し得る。同様にグリシンエチルエステルを縮合させ XXVII を得たが、XXIV にグリシンまたはアラニンを水性 Schotten-Baumann 法で縮合させると、グリシン(XXVIII)およびアラニン(XXXI)誘導体が好収量で得られるが、XXVIII をエステル化して得たメチルエステル XXIX をさらに封管中エタノール溶媒でジエチルアミンと加熱して N-(diethylcarbamoylmethyl)-2-phenylcinchoninamide (XXX) を合成しようと試みたが得られたものはエチルエステルに分析が一致し(別途合成混融確認)、この結果ジエチルアミンと反応せずエステル交換反応が起ったことが判明した。

8) F.E. King : J. Chem. Soc., 1942, 415.

9) K.M. Rosenmund : Ber., 54, 2894 (1921).

Table I.

No	R ₁	R ₂	R ₃	m.p. (°C)	Yield (%)	Recrystn. solvent	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
V	H	OCH ₃	NHCH ₂ CON(CH ₃) ₂	157~158	50	AcOEt	64.84	6.61	16.21	64.60	6.63	16.42
VII	H	OCH ₃	COCH ₃ N•CH ₂ CON(CH ₃) ₂	140~142 ^a	87	AcOEt	63.77	6.36	13.95	63.59	6.35	13.85
VI	H	OC ₂ H ₅	NHCH ₂ CON(CH ₃) ₂	175~177	53	MeOH or AcOEt	65.91	7.01	15.37	65.97	6.94	15.46
VIII	H	OC ₂ H ₅	COCH ₃ N•CH ₂ CON(CH ₃) ₂	147	87	AcOEt	64.74	6.71	13.33	64.77	6.73	13.23
XIII	H	-NHCH ₂ CON(CH ₃) ₂	OCH ₃	172~173	46	AcOEt	64.84	6.61	16.21	65.09	6.74	16.16
XIV	H	COCH ₃ -N-CH ₂ CON(CH ₃) ₂	OCH ₃	156~157	87	AcOEt	63.77	6.36	13.95	63.59	6.41	13.95
XV	H	CH ₃ -NHCHCON(CH ₃) ₂	OCH ₃	167~168	33	Benzene	65.91	7.01	15.37	66.10	7.04	15.47
XVI	H	CH ₃ -N-CH•CON(CH ₃) ₂ COCH ₃	OCH ₃	152~153	95	AcOEt	—	—	13.33	—	—	13.63
XX	NH ₂	H	OCH ₃	156~158	57	AcOEt	68.95	5.79	16.08	68.97	5.85	16.02
XXI	-NHCH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	OCH ₃	138	53	AcOEt	64.84	6.61	16.21	64.66	6.63	16.22
XXII	COCH ₃ -N•CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	OCH ₃	200~202	87	AcOEt	63.77	6.36	13.95	63.39	6.37	14.10

a) 溶融すると m.p. 161° となるが分析値は変らない。

実験の部

Nitro-alkoxyquinoline の一般合成法 Org. Synthesis 記載の報告⁶⁾にしたがい 6-methoxy- および ethoxy-8-nitroquinoline (I および II), および 6-nitro-8-methoxyquinoline (XI) を合成した。

5-Nitro-8-methoxyquinoline (XIX) イ) 2-methoxy-5-nitroaniline (XVII) より I の合成と同様にして 34% の収率で, リン酸・アクロレイン法では 59% の収率で得られる. m.p. 148°. ロ) 2-methoxyaniline の Skraup 反応⁶⁾により 80% の収率で 8-methoxyquinoline (XVIII) を得, XVIII 50 g. を conc. H₂SO₄ 150 cc. の溶媒下, HNO₃ (S.G. 1.14) 36 g. および H₂SO₄ 40 cc. の混液を -10° 以下で滴下, さらに 5 hr. 攪拌後アンモニア水で中和, 析出物を濾取, AcOEt より再結晶, m.p. 148~149°, イ) より得られたものと混融融点降下せず。

Amino-methoxyquinoline の一般合成法 ニトロ誘導体を 10% Pd-C 存在下接触還元する。

Nitro deriv.	Solvent	m.p. (°C)	b.p. (°C/mm.)	Recrystn. solvent
III	AcOEt		158~159/4	—
IV	AcOEt	60~63	165~168/4~5	—
XI	EtOH	165~167	—	AcOEt
XIX	EtOH	156~158	—	AcOEt

Amino-alkoxyquinoline と α-halo 脂肪酸-N,N-ジメチルアミドとの縮合反応 N,N-dimethyl-2-chloroacetamide (または N,N-dimethyl-2-bromopropionamide) 1~1.1 mole, NaI 0.5~1 mole, AcONa·3H₂O 1~1.1 mole, amino-alkoxyquinoline 1 mole を MeOH 中攪拌しながら 5~8 hr. 加熱反応させる. 放冷後 (結晶析出の場合は濾取して水洗する) 減圧濃縮, 析出物に水を加え, CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層を濃縮して得られる結晶をそれぞれ Table I 記載の溶媒より再結晶。

N,N-Dimethyl-2-[N-(methoxyquinolyl)amino]acetamide 誘導体のアセチル化 V, VI, XIII, XV または XXI のそれぞれに Ac₂O を浸す程度に加え 5~8 hr. 100° に反応させる. 後それぞれ水を加えて過剰の Ac₂O を分解し, K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層を濃縮して得られる結晶を AcOEt より再結晶。

2-Phenylcinchoninic acid chloride⁹⁾ (XXIV) XXIII 60 g. を精製した SOCl₂ 300 g. と合し 7 hr. 煮沸還流させる. 後過剰の SOCl₂ を留去しさらに 130° で 3 hr. 減圧で加熱し冷後 m.p. 84~86° (原報⁹⁾ 81~82°) の結晶 64 g. を得。

(2-Phenylcinchoninamido)acetic acid (XXVIII) グリシン 1.6 g., NaOH 2.5 g., H₂O 100 cc. の混液に冷却しながら細粉した XXIV を徐々に添加さらに室温で 6 hr. 攪拌後不溶物を濾別, 濾液を 10% AcOH で中和析出する結晶をピリジン少量を含む EtOH より再結晶. m.p. 216~217°, 4 g. を得。

Methyl (2-phenylcinchoninamido)acetate (XXIX) XXVIII 5 g., MeOH 150 cc., H₂SO₄ 5 cc. の混液を 5 hr. 煮沸反応させる. NaHCO₃ で中和し溶媒を留去, 析出した結晶を 5% Na₂CO₃ で洗浄後, EtOH より再結晶, m.p. 149~150° の結晶 4.2 g. を得。

Ethyl (2-phenylcinchoninamido)acetate (XXVII) イ) グリシンエチルエステルの HCl 塩 5 g. を少量の水にとかして KOH 5 g. を加える. ベンゼン 200 cc. で free のエステルを抽出し, K₂CO₃ 5 g. を入れたベンゼン 400 cc. 中に, 同じくベンゼン 200 cc. に XXIV 10 g. をとかけた溶液と交互に攪拌しながら滴下する. 4~5 hr. 反応させた後 1 度煮沸し放冷する. K₂CO₃ を除いた析出物 10 g. を得るが, このものはクロリドの分解した XXIII も少量含む故 1 度 EtOH 処理して不溶物を除き母液を濃縮し, 析出物を EtOH-H₂O より再結晶。

Table II.

No.	R	m.p. (°C)	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
XXVIII	-CH ₂ COOH	216~217	70.58	4.61	9.15	70.58	4.85	9.01
XXIX	-CH ₂ COOCH ₃	149~150	71.24	5.03	8.75	71.04	5.18	9.00
XXVII	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	138	71.84	5.43	8.38	71.67	5.46	8.33
XXVI	-CH ₂ CON$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	160~162	72.05	5.74	12.61	71.74	5.82	13.03
XXXI	CH ₃ -CH-COOH	216~218	71.24	5.03	8.75	71.21	5.26	8.54

m.p. 137~140°. ロ) XXIX 3 g. およびジエチルアミン 0.75 g. を EtOH にとかし封管中 100° に 6 hr. 反応させる. 冷後析出した結晶を EtOH より再結晶し m.p. 138° の結晶 2.4 g. を得. 元素分析は XXVII に一致しイ) より得られたものと混融確認した.

N-(Dimethylcarbamoylmethyl)-2-phenylcinchoninamide (XXVI) N,N-dimethyl-2-aminoacetamide 2.2 g., K_2CO_3 2 g. をベンゼン 100 cc. に加え, これに攪拌しながら XXIV 5 g. を少量のベンゼンにとかしして滴下する. 一度煮沸した後過母液より得られる結晶を MeOH-H₂O より再結晶して 3 g. を得. m.p. 160~162°.

2-(2-Phenylcinchoninamido)propionic acid (XXXI) XXIV 5 g., DL-アラニン 1.7 g., NaOH 2.3 g., H₂O 100 cc. より XXVIII の合成と同様にして合成する. m.p. 216~218° の結晶 3.7 g. を得.

本研究の発表を許可された 森下 弘社長, 元素分析を実施していただいた 木下盛雄氏に深謝します.

日本新薬株式会社研究所

UDC 547.754.5-07

入谷信彦, 鈴木信子: キレート滴定による医薬品の定量分析 (第2報^{*1})

アミノピリンの定量

Nobuhiko Iritani and Nobuko Suzuki: Chelatometric Determination of Pharmaceuticals. II. Determination of Aminopyrine.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

The application method of cadmium iodide and cadmium thiocyanate as a precipitation reagent has been compared, when aminopyrine was determined quantitatively as cadmium complex by chelatometric titration. Though iodine complex was difficultly precipitated quantitatively, thiocyanate complex was precipitated quantitatively at a pH of 6.5~8.2 and the composition of the precipitate was constant. Therefore, the Cd(CNS)₂ method will be recommended, rather than the CdI₂ method, as a quantitative method of aminopyrine.

(Received May 24, 1962)

ある種の有機アミンがヨウ化カドミウムまたはチオンアン酸カドミウムと錯化合物を作ることとはよく知られている. Budesinsky^{1,2)} および Groebel³⁾ はアミノピリン (以下 Ap と略) の定量分析にこの反応を利用し, 日局七ではピラピタル中の Ap の定量に Ap-Cd-I 錯体を利用する方法を採用した. しかしこれらの定量法の詳しい実験条件については明確な記載がないので, この錯体の生成に関し詳細な実験を行ない, その組成について若干の知見を得るとともに, これが定量的に沈殿するための条件を定め, 分析法に指針を与えることができた.

まず Ap を試料とし, 日局七ピラピタルの条に記載の方法に準じ追試を行なったが, Ap の回収率は 98.3~98.8% で, 満足な結果が得られなかった. ついで組成の異なる A, B 2 種の試液を用いて実験をくりかえしたところ, Table I に示す結果を得た. この相違の原因をさがすため試液の pH を測ったところ, 定量値の大小は試液の pH と平行関係にあることがわかったので, つぎに溶液の pH が沈殿の生成におよぼす影響を詳細にしらべた.

Table I. Determination of Aminopyrine (Ap)

Test soln.	J.P. VII	A	B
Constitution of the soln.	CdI ₂ 73.2 g./L. (0.2M)	CdI ₂ 36.6 g./L. (0.1M)	CdSO ₄ ·8/3H ₂ O 25.7 g./L. +KI 90 g.
Ap Recovery %	98.65	99.97	98.42
pH of the soln.	6.0	6.7	5.8

*1 第1報: 本誌, 82, 1073 (1962).

*2 Oshika, Shizuoka.

1) B. Budesinsky: Pharmazie, 10, 597 (1955).

2) B. Budesinsky, E. Vanickova: Collection Czechoslov. Chem. Commun., 22, 236 (1957).

3) W. Groebel, E. Schnider: Z. anal. Chem., 146, 191 (1955).