薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
85 (7) 645 ~ 649 (1965)

UDC 547.831.6.07

林 英作, 五島廉輔: 2,3- および 3,4-Polymethylenquinoline のニトロ化について

Eisaku Hayashi and Rensuke Gotô: Nitration of 2,3- and 3,4-Polymethylenquinolines.

(Shizuoka College of Pharmacy*1)

Nitration of quinoline (I) with acid mixture gives 5- and 8-nitro compounds.¹⁾ In the case of 1,2,3,4-tetrahydroacridine (II), 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (III), 7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine (IV), and 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*c*]quinoline (V), the nitration occurs in the position corresponding to 5- and 8-positions in I, i.e. 8- and 5-positions in II and III, 1- and 4-positions in IV, and 9- and 6-positions in V. In all of these compounds, it is difficult to make complete separation of the two kinds of nitrated compounds formed and therefore, their formation ratio is not clear. The 8-nitro compound (VI) of II, 8-nitro compound (XIII) of III, 1-nitro compound (XVI) of IV, and 9-nitro compound (XIX) of V can be derived to their corresponding N-oxides (XII, XV, XVIII, and XXI) by treatment with monoperphthalic acid, but not the 5-nitro compound (VII) of II, 5-nitro compound (XIV) of III, 4-nitro compound (XVII) of IV, and 6-nitro compound (XX) of V, possibly because of the steric hindrance of the nitro group in the position *peri* to the ring nitrogen. The substance of m.p. 138~139° obtained by Borsche²⁾ by nitration of II is probably VI, but the substance of m.p. 110° obtained by Perkin and others³⁾ from II is doubtful about its being a unit substance, and may be a mixture of VI and VII. The substance of m.p. 119~120°, obtained by Hollingsworth and others⁴⁾ and presumed by them to be XVI, may also be a mixture of XVI and XVII, and not a unit substance.

(Received December 22, 1964)

2,3- および 3,4-polymethylenquinoline として, 1,2,3,4-tetrahydroacridine (II), 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (III), 7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine (IV) および 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*c*]quinoline (V) についてニトロ化反応を行ない, 生成するモノニトロ化体のニトロ基の置換位置についての検討を行なった。

混酸を用いてニトロ化すると quinoline (I) はその 5 位および 8 位に置換が行なわれることが文献上確認されている。¹⁾ 結論として II, III, IV, V についても I の 5 位と 8 位に相当する位置, すなわち II および III では 8 位と 5 位, IV では 1 位と 4 位, V では 9 位と 6 位, これらの位置に置換が行なわれたモノニトロ化体を捕捉確認したが, いずれの場合にも生成した 2 種のモノニトロ化体を完全に分離することが困難なために両者の生成比率を確認することはできなかった。

まず II のニトロ化についてはすでにつきの 2 つの報告がある。すなわちその 1 つ, Borsche²⁾ は II の硝酸塩を濃硫酸中で処理して m.p. 138~139° のモノニトロ化体を得ているが, 置換位置は確認していない。また他の 1 つ, Perkin 等³⁾ は II を氷酢酸中硝酸により, あるいは濃硫酸中硝酸カリウムによってニトロ化して m.p.

*1 Oshika, Shizuoka.

1) Beilstein, 20, 342.

2) W. Borsche: Ann., 377, 110 (1910) (Beilstein, 20, I, 159).

3) W. H. Perkin, W. G. Sedgwick: J. Chem. Soc., 125, 2446 (1924) (Beilstein, 20, II, 275).

110° のモノニトロ化体を得、その置換位置は 8 位であろうと推定しているが確認はしていない。著者等は II を濃硫酸に溶かし、硝酸を用いて 70~80° で 2 時間反応を行ない 55% の収率でモノニトロ化体の混合物を得た。これより m.p. 138~139° のもの (VI) (10%) と m.p. 128~130° のもの (VII) (6%) を単離したが、この両者の分離は困難なため、残部も両者の混合物であることは確実に考えられるけれどもそれ以上の分離は行なわなかった。VI と VII との生成比率は明らかではない。つぎに VI と VII におけるニトロ基の置換位置の推定は 5-nitro-(VIII), 6-nitro-(K), 7-nitro-(X) および 8-nitro-quinoline (XI) の UV スペクトル (Fig. 3,4) との比較によって行なった。すなわち VI, VII の UV スペクトルの波形は K, X のそれとは明らかに異なり、VI は VIII と (Fig. 5), VII は XI と (Fig. 6) の間に類似が認められる。したがって VI は 8-nitro-, VII は 5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine と推定される。つぎに VI および VII にモノ過フタル酸を作用させて N-oxidation を試みると VI からは対応する N-oxide (8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide (XII)) を生成するが、VII の場合には原料を回収するだけで対応する N-oxide は得られない。このデータは VI, VII におけるニトロ基の位置から考えて当然の結果であって、VII では核窒素に対して *peri* 位にニトロ基があるためにその立体障害によって N-oxide の生成を困難ならしめているが、VI ではそのような障害がないために N-oxide が生成するものと解釈される。

なお XII が VI の N-oxide であることは XII に三臭化リンを作用させて VI が得られることから明らかである。Borsche の得た m.p. 138~139° のモノニトロ化体は VI であると推定されるが、Perkin 等の得た m.p. 110° のものは単一物質ではなくて VI と VII の混合物ではなからうか。

つぎに III のニトロ化については文献上の記載はないが、II と同様の条件下でニトロ化を行ない 42% の収率でモノニトロ化体の混合物を得た。これより m.p. 88~89° のもの (XIII) (6%) と m.p. 181~183° のもの (XIV) (8%) とを単離し、残部はなお両者の混合物と考えられたが、両者を完全に分離することは困難であった。XIII, XIV におけるニトロ基の位置の推定はさきの場合と同様に行なって、XIII は 8-nitro-, XIV は 5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline と判定した (Fig. 5, 6)。つぎにモノ過フタル酸により XIII, XIV に対して N-oxidation を試みた結果も VI, VII の場合と同様に XIII からは対応する N-oxide (8-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (XV)) が得られたが、XIV からは対応する N-oxide を捕捉することはできなかった。

つぎに IV のニトロ化についてはすでに Hollingsworth 等の報告⁴⁾がある。これによれば IV の硝酸塩を発煙硫酸中で処理して m.p. 119~120° のモノニトロ化体を得、その置換位置は 1 位であろうと推定している。著者等は IV を II, III の場合と同様に処理して 50% の収率でモノニトロ化体の混合物を得、これより m.p. 160~161° のもの (XVI) (12%) と m.p. 142~143° (XVII) (12%) とを単離した。残部も XVI と XVII の混合物と考えられるが完全に分離することは困難である。XVI, XVII におけるニトロ基の位置はさきと同様 VIII, K, X, XI の UV スペクトルとの比較からいずれも IV の 2 位および 3 位でないことは確実に、1 位あるいは 4 位であると推定される (Fig. 7,8) が、XVI, XVII のいずれが 1 位のニトロ化体でいずれが 4 位のニトロ化体であると判定することは困難である。この判定を下すために XVI, XVII に対してモノ過フタル酸による N-oxidation を試みた。

4) B. L. Hollingsworth, V. Petrow : J. Chem. Soc., 1960, 263.

すなわちさきに記した理由により 1 位のニトロ化体から対応する N-oxide を生成するであろうが, 4 位のニトロ化体から対応する N-oxide の生成は困難であろうと考えられるからである. その結果 XVI から対応する N-oxide (1-nitro-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine 5-oxide (XVIII)) が得られたが, XVII の場合にはほとんど未反応のまま回収される. したがって XVI は IV の 1 位のニトロ化体で XVII が 4 位のニトロ化体であると判定される.

Hollingsworth 等の得た m.p. 119~120° のものはおそらく XVI と XVII の混合物であって, 単一物と誤認したものであろう.

最後に V のニトロ化については文献上の記載はないが, 同様にニトロ化を行ない 39% の収率でモノニトロ化体の混合物を得, これより m.p. 134~135° のもの (XIX) (3%) と m.p. 129~129.5° のもの (XX) (18%) を単離した. 残部も XIX, XX の混合物と考えられるが, 両者を完全に分離することは困難である. XIX, XX におけるニトロ基の位置は XVI, XVII の場合と同様に UV スペクトル (Fig. 7,8) だけからでは V の 7 位および 8 位ではないことは確実であるが, いずれが 6 位のニトロ化体でいずれが 9 位のニトロ化体であるかは判定できず, その判定はモノ過フタル酸により N-oxidation を試みた結果によった. すなわち XIX からは対応する N-oxide (9-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[c]quinoline 5-oxide (XXI)) が得られるが XX からは対応する N-oxide が得られないので, XIX が V の 9 位のニトロ化体, XX が 6 位のニトロ化体と判定できる.

VI, XIII の UV スペクトルの波形が VIII のそれと類似しているが, XVI, XIX の場合にはその類似性を欠いているのはつぎの理由によるものであろう. すなわち VIII, VI, XIII ではそのニトロ基はいずれも quinoline 環に共役し得るが, XVI では 10 位の水素が, また XIX では 1 位の水素が立体障害となってそれぞれのニトロ基が quinoline 環に共役することが困難になるためであらう.

Fig. 1

— I (EtOH)
 - - - II (EtOH)
 - · - III (EtOH)

Fig. 2

— I (EtOH)
 - - - IV (EtOH)
 - · - V (EtOH)

Fig. 3

— VII (EtOH)
- - - XI (EtOH)

Fig. 4

— IX (EtOH)
- - - X (EtOH)

Fig. 5

— VII (EtOH)
- - - VI (EtOH)
- · - XIII (EtOH)

Fig. 6

— XI (EtOH)
- - - VII (EtOH)
- · - XIV (EtOH)

Fig. 7

— VII (EtOH)
- - - XVI (EtOH)
- · - XIX (EtOH)

Fig. 8

— XI (EtOH)
- - - XVII (EtOH)
- · - XX (EtOH)

実 験 の 部

1,2,3,4-Tetrahydroacridine⁵⁾ (II) のニトロ化 II 2.0 g. を H_2SO_4 (d 1.84) 5 ml. に溶かし、これに HNO_3 (d 1.36) 2.0 g. を少しずつ加え、のち水浴 ($70\sim 80^\circ$) で 2 hr. 加熱。のち氷上にあげ 15% NaOH で中和、 CHCl_3 で抽出、抽出液は水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去、残渣は C_6H_6 を溶媒として活性 Al_2O_3 のカラムを通して強い有色物質を除き (モノニトロ化体の分別の目的は達せられない)、のち石油ベンジン (b.p. $60\sim 80^\circ$) あるいはイソプロピルエーテルから再結晶。再結晶の際にはこれらの溶媒に対して VII が VI よりもやや溶解度が低い点を利用、また VI が針状結晶として析出するのに対して VII が粒状結晶として析出するので結晶形の相違によって結晶を機械的によりわける操作も加えて再結晶をくりかえす。白色針状結晶, m.p. $138\sim 139^\circ$, 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine (VI) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Found: C, 68.4; H, 5.4; N, 12.0. 収量 250 mg. (10%). 白色粒状結晶, m.p. $128\sim 130^\circ$, 5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine (VII) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Found: C, 68.4; H, 5.4; N, 12.4. 収量 160 mg. (6%). さらに再結晶母液より VI と VII の混合物と思われる結晶 970 mg. (39%) を得る。合計収率 55%。

VI の N-Oxidation VI 200 mg. を CHCl_3 8 ml. に溶かし氷冷下これにモノ過フタル酸のエーテル溶液 (活性酸素 18.7 mg./ml.) 2 ml. を加え冷蔵庫中 (10° 以下) に放置。のち 15% NaOH を加えて振り溶媒層を分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去、残渣は C_6H_6 を溶媒として活性 Al_2O_3 のカラムを通して精製。さらに石油

5) Beilstein, 20, 428.

ベンジンより再結晶. 黄色針状結晶, m.p. 149~151°, 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide (XII) $C_{13}H_{12}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 63.8; H, 5.1; N, 11.4. 収量 80 mg.. なお VII に対して同様に N-oxidation を試みたがほとんど原料を回収した.

XII に対する三臭化リンの反応 XII 50 mg. を $CHCl_3$ 2 ml. に溶かし, 氷冷下 PBr_3 200 mg. を加える. のち水浴上で 10 min. 加熱還流. 冷後 NH_3 水, ついで H_2O で洗い, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣は C_6H_6 を溶媒として活性 Al_2O_3 のカラムを通して精製. さらに石油ベンジンより再結晶. 白色針状結晶, m.p. 138~139°. VI と一致する.

2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline⁶⁾ (III) のニトロ化 III 2.0 g. を H_2SO_4 (d 1.84) 5 ml. に溶かし, 以下 HNO_3 (d 1.36) 2.0 g. を用いて II の場合とまったく同様に反応を行ない, 後処理をする. 白色針状結晶, m.p. 88~89°, 8-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (XIII) $C_{12}H_{10}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Found: C, 67.3; H, 4.8; N, 12.7. 収量 150 mg. (6%). 白色粒状結晶, m.p. 181~183°, 5-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (XIV) $C_{12}H_{10}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Found: C, 67.1; H, 4.9; N, 12.8. 収量 200 mg. (8%). さらに再結晶母液より XIII と XIV の混合物と思われる結晶 700 mg. (28%) を得る. 合計収率 42%.

XIII の N-Oxidation XIII 300 mg. を $CHCl_3$ 12 ml. に溶かし, モノ過フタル酸のエーテル溶液 (活性酸素 20.0 mg./ml.) 5 ml. を加え, 以下 VI の場合とまったく同様に処理する. 黄色粒状結晶, m.p. 162~163°, 8-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline 4-oxide (XV) $C_{12}H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.3; H, 4.4; N, 12.2. 収量 150 mg.. なお XIV からは同様に反応を行なって対応する N-oxide は得られなかった

XV に対する三臭化リンの反応 XV 100 mg., PBr_3 400 mg. から XII とまったく同様に反応を行ない後処理する. 白色針状結晶, m.p. 88~89°. XIII と一致する.

7,8,9,10-Tetrahydrophenanthridine⁷⁾ (IV) のニトロ化 IV 2.0 g., H_2SO_4 (d 1.84) 5 ml., HNO_3 (d 1.36) 2.0 g. を原料として II の場合とまったく同様に反応, 後処理を行なう. 白色針状結晶, m.p. 160~161°, 1-nitro-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine (XVI) $C_{13}H_{12}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Found: C, 68.6; H, 5.4; N, 12.4. 収量 300 mg. (12%). 白色粒状結晶, m.p. 142~143°, ^{*2} 4-nitro-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine (XVII) $C_{13}H_{12}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Found: C, 68.5; H, 5.6; N, 12.5. 収量 300 mg. (12%). さらに再結晶母液より XVI と XVII の混合物と思われる結晶 650 mg. (26%) を得る. 合計収率 50%.

XVI の N-Oxidation XVI 200 mg., モノ過フタル酸のエーテル溶液 (活性酸素 12.5 mg./ml.) 2 ml. を原料として VI の場合と同様に反応, 後処理を行なう. 黄色粒状結晶, m.p. 185~185.5°, 1-nitro-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine 5-oxide (XVIII) $C_{13}H_{12}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 64.2; H, 5.1; N, 11.6. 収量 50 mg. なお XVII では同様に反応を行なってほとんど原料を回収した.

XVIII に対する三臭化リンの反応 XVIII 50 mg., PBr_3 200 mg. を用いて XII の場合と同様に反応, 後処理を行なう. 白色針状結晶, m.p. 160~161°, XVI と一致する.

2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[c]quinoline⁸⁾ (V) のニトロ化 V 2.0 g., H_2SO_4 (d 1.84) 5 ml., HNO_3 (d 1.36) 2.0 g. を原料として II の場合と同様に反応, 後処理を行なう. 帯黄色針状結晶, m.p. 134~135°, 9-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[c]quinoline (XIX) $C_{12}H_{10}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Found: C, 67.1; H, 4.7; N, 13.3. 収量 80 mg. (3%). 白色粒状結晶, m.p. 129~129.5°, ^{*3} 6-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[c]quinoline (XX) $C_{12}H_{10}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Found: C, 67.0; H, 4.8; N, 12.9. 収量 450 mg. (18%). さらに再結晶母液より XIX と XX の混合物と思われる結晶 450 mg. (18%) を得る. 合計収率 39%.

XIX の N-Oxidation XIX 100 mg., モノ過フタル酸のエーテル溶液 (活性酸素 19.7 mg./ml.) 1 ml. を用い VI の場合と同様に反応, 後処理を行なう. 黄色針状結晶, m.p. 176~178°, 9-nitro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[c]quinoline 5-oxide (XXI) $C_{12}H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.6; H, 4.2; N, 12.1. 収量 50 mg. なお XX からは同様に反応を行なって対応する N-oxide が得られなかった.

XXI に対する三臭化リンの反応 XXI 100 mg., PBr_3 400 mg. を用いて XII の場合と同様に反応, 後処理を行なう. 帯黄色針状結晶, m.p. 134~135°. XIX と一致する.

元素分析を施行された成田九州男, 山崎則子の両氏, ならびに UV スペクトルを測定された朝比奈佳苗氏に感謝する.

静岡薬科大学

^{*2} 8) では *o*-nitroaniline から出発して XVII を合成し, m.p. 143~144° と記載している.

^{*3} 8) では *o*-nitroaniline から出発して XX を合成し, m.p. 131~132° と記載している.

6) Beilstein, 20, I, 158.

7) B.L. Hollingsworth, V. Petrow: J. Chem. Soc., 1948, 1537.

8) F.H. Case: J. Org. Chem., 21, 1069 (1956).