〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 836 ~ 839 (1965)

UDC 547.943.07 : 547.833.3.07

亀谷哲治, 柊木峯治,*¹ 気賀沢和雄*²: Azabenzomorphone 関連化合物の合成研究
(第4報*³) 2-置換-4-quinolineacetic Acid 誘導体の合成
(複素環式化合物の合成研究 第116報*⁴)

Tetsuji Kametani, Mineharu Hiiragi, and Kazuo Kigasawa: Azabenzomorphone and Related Compounds. IV. Synthesis of 2-Substituted-4-quinolineacetic Acid Derivatives. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CXVI).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine,*³ and Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*⁴)

In order to synthesize 1,2,3,4,6-pentahydro-5H-2,6-methanobenzo[d][1,3]diazocine (I), a compound related to 1-azabenzomorphone, 2-substituted 4-quinolineacetic acid derivatives were synthesized for use as its starting material. Diethyl 3-oxoglutarate was prepared from citric acid, reaction of the glutarate with aniline furnished the dianilide which was cyclized and esterified to ethyl 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-acetate (II). II was derived to the chloro compound (III) and then through the acetamide (VII) to the objective amino acid (VIII) by treatment with 48% hydrobromic acid. The compound (VIII) was identified as its ester (IX) and acetylated compound (XI). Reduction of K was not effected.

(Received November 2, 1964)

著者等はすでに鎮痛作用ならびに一般薬理作用を調べる目的で benzomorphone の炭素原子を窒素で置きかえた3種の azabenzomorphone 関連化合物の合成¹⁻³⁾について報告した。今回同様の目的で1,2,3,4,6-pentahydro-

5H-2,6-methanobenzo[d][1,3]diazocine (I) の合成を Chart 1 に示す方法で計画し、I の合成原料として必要な methyl 2-amino-4-quinolineacetate (K) を得ることに成功したが、これを還元して1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体に導くことは K が種々の還元に抵抗を示し失敗に終わった。このため K より I に導く方法は断念したが、この間若干の知見が得られたので報告する。

まずクエン酸に発煙硫酸を作用させて得られる 3-oxoglutaric acid⁴⁾ を単離することなくエステル化して diethyl 3-oxoglutarate⁵⁾ とし、本物質 1 mole に対しアニリン 2.5~3 mole を直接反応させてその dianilide 体⁶⁾を得た。この際生成するエタノールを反応系外へ駆出させないで加熱反応させると収率は著しく低下し原料の大半が回収される。また溶媒としてエタノールを用いると目的とする dianilide 体はまったく得られず、キシレン溶媒中で加熱還流させても収率はきわめて悪い。つぎに 80% 硫酸と水浴上 4 時間加温

*¹ No. 85, Kita-4-bancho, Sendai-shi.

*² No. 3, Shinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.

*³ 第3報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 300 (1965).

*⁴ 本研究第114報 T. Kametani, K. Fukumoto: J. Chem. Soc., 1964, 6141; 第115報 T. Kametani, S. Shibuya: Tetrahedron Letters, No. 24, 1897 (1965).

1) 亀谷, 他: 本誌, 84, 405 (1964).

2) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Ishimaru: Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 13, 295 (1965).

3) T. Kametani, K. Kigasawa, T. Hayasaka: *Ibid.*, 13, 300 (1965).

4) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 10 (1956).

5) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 237 (1956).

6) E. Besthorn, E. Garben: Ber., 33, 3439 (1900); N. L. Tikelian, *et al.*: J. Karmatak Univ., 1, 43 (1956).

して閉環し, さらにエステル化して II⁶⁾ を得た.

ここに得られた II を過剰のオキシン塩化リンで処理すると ethyl 2-chloro-4-quinolineacetate (III) が m.p. 83~84° の淡黄色針状晶 (ハロゲン陽性) として好収率で得られた. さらにこれより 2-アミノ体 (X) を得るため種々のアミノ化を試みたがつぎのように直接のアミノ化には成功しなかった. すなわちまず液安中金属ナトリウムあるいは無水ベンゼン中ナトリウムアミドを用いて加熱反応させたが, いずれも定量的に原料が回収された. そこで III の無水メタノール溶液を液安とともに封管中外温 75~80°, 45 時間加熱したところ m.p. 207~209° のハロゲン陽性の無色針状晶が得られた. 本物質の IR スペクトルには 3370 cm⁻¹ に NH₂, 1660 cm⁻¹ にアミド CO の吸収が見られ, 原料に見られた 1735 cm⁻¹ のエステル CO の吸収が消失している事実よりエステルがアミド化された 2-chloro-4-quinolineacetamide (IV) が生成したものと考えられる. また過剰の 28% アンモニア水と少量の塩化亜鉛および塩化アンモニウムを触媒として封管中 150~160° で加熱すると同様にハロゲン陽性の m.p. 55~57° の無色針状晶 (V) が得られる. この IR スペクトルには 1735 cm⁻¹ のエステル CO の吸収が消失し, 別途合成した 2-chlorolepidine (V)⁷⁾ と混融しても融点降下を認めず, かつ IR スペクトルも一致したので 2-chlorolepidine の生成を確認した. 本反応ではハロゲン陽性のアメ状物質も得られたが精査できなかった.

つぎに III をエタノール中 40% パラジウム炭素で常温常圧下接触還元元付して収率 58% でハロゲン陰性の淡黄色針状晶 (m.p. 62~64°) を得, 別法で得られた文献値⁸⁾ と全く一致したので脱ハロゲンされた ethyl 4-quinolineacetate (VI) であることが確認された. そこで VI を Chichibabin 反応⁹⁾ に付して X に導くためジメチルアニリン中ナトリウムアミドと 120~150° で加熱反応させたが, 精製困難な赤褐色アメ状物のみが得られ, やはり X を得ることはできなかった.

最後に III を過剰のベンジルアミンと加熱反応させハロゲン陰性の無色針状晶 (m.p. 140~141°) を 80% の収率で得た. 本物質の IR スペクトルでは III で見られた 1735 cm⁻¹ のエステル CO の吸収が消失し, 3360, 3300, 3120 cm⁻¹ に二級アミン (またはアミド) NH および 1660 cm⁻¹ にアミド CO と考えられる吸収が認められ, さらに元素分析の結果より本物質は N-benzyl-2-benzylamino-4-quinolineacetamide (VII) であることが確認さ

Chart 1.

7) F. W. Neumann, N. B. Sommer, C. E. Kaslow, P. L. Shriner : Org. Syntheses, **26**, 45 (1946).

8) W. Borsche, L. Bütschli : Ann., **529**, 266 (1937); Chem. Abstr., **31**, 5363 (1937).

9) A. E. Chichibabin, O. A. Zeide : J. Russ. Phys. Chem. Soc., **46**, 1216 (1914); M. T. Leffer : Org. Reaction, **1**, 91 (1942).

れた。VII を加水分解するため 35% 水酸化ナトリウム水溶液と 10 時間還流または濃塩酸と加熱還流したがいずれも原料回収に終わったが、過剰の 48% 臭化水素酸と封管中 13~15 時間 110~120° (外温) に加熱して 68% の収率で m.p. 147~148° (decomp.) のアミノ酸 (VIII) を得た。本物質の元素分析値は脱ベンジル化された 2-amino-4-quinolineacetic acid (VIII) に一致しその IR スペクトルには 3650~3700 cm^{-1} にアミノ酸特有の broad な吸収および 1685 cm^{-1} にカルボキシル基 CO の吸収が認められた。これを常法によってエステル化し、60% の収率でエステル (IX) を得た。IX の IR スペクトルでは 3430, 3300 cm^{-1} に NH_2 , 1727 cm^{-1} にエステル CO, 1654 cm^{-1} に強い NH_2 の面外吸収が認められた。さらに K のアセチル化物 (XI) として確認した。

実 験 の 部

Ethyl 2-chlorocinchoninate (III) ethyl 1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolineacetate⁶⁾ (II) 14.5 g. に POCl_3 25 g. を加え 70~80° で 1 hr. 加熱、冷後反応成積体を氷水中に徐々に投入すれば黄赤色結晶が沈殿する。10% Na_2CO_3 でアルカリ性としてエーテルで抽出、 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去、残留物をヘキサンより再結晶し、m.p. 83~84° の淡黄色針状晶を得。収量 13.5 g. (84%)。Beilstein 反応陽性。 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NCl}$ (III) Anal. Calcd.: C, 62.53; H, 4.88; N, 5.61. Found: C, 62.50; H, 5.07; N, 5.48. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1735.

Ethyl 4-quinolineacetate (VI) III 2 g. を EtOH 100 ml. に溶解、40% Pd-C 700 mg. を加え 25° で常圧下接触還元を行ない、8 hr. で約 1 mole に相当する H_2 を吸収した。触媒濾別後、減圧下 EtOH 抽出、*⁵ 酸性の水層は 10% KOH でアルカリ性としエーテル抽出、 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去、残留物をヘキサンより再結晶し、m.p. 62~64° の淡黄色針状晶 1.0 g. (58%) を得。Beilstein 反応陰性。 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (VI) Anal. Calcd.: N, 6.51. Found: N, 6.15. ピクラート m.p. 154~157° (from MeOH). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: N, 12.61. Found: N, 12.58. 遊離塩基およびピクラートの融点は別法で得られた VI の文献値⁷⁾ と全く一致。IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 (ester).

III の液体アンモニアおよびメタノール中での反応 (2-Chloro-4-quinolineacetamide (IV) の生成) 無水 MeOH 40 ml. に液安 25 ml. を溶解し、III 0.5 g. を加え、封管中 75° で 45 hr. 加温。冷後開管して放置すれば液安は蒸発する。溶媒を減圧下留去。残留物を 10% HCl に溶解し、一度濾過し、濾液を NH_4OH アルカリ性にすれば無色針状晶析出。水から再結晶。m.p. 207~209°。Beilstein 反応陽性。収量 0.25 g. (57%)。 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}$ (IV) Anal. Calcd.: C, 59.86; H, 4.08; N, 12.70. Found: C, 59.57; H, 4.32; N, 12.93. IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3370; $\nu_{\text{C=O}}$ 1660.

III と過剰の NH_4OH を封管中長時間水浴中で加温しても m.p. 208~209° の IV が得られ、前記の結晶と混融同定した。

触媒 (塩化亜鉛および塩化アンモニウム) 存在下における III とアンモニア水との反応 (2-Chlorolepidine の生成) III 0.5 g. に 28% NH_4OH 40 ml., ZnCl_2 2.5 g. および NH_4Cl 0.5 g. を加え、封管中 140~160° で 5 hr. 加熱。冷後エーテル抽出、エーテル層は 10% HCl で洗浄。 K_2CO_3 乾燥後エーテル留去し残留物を Al_2O_3 (200 mesh) カラムに通し、エーテルで溶出、エーテル留去後石油エーテルより再結晶し、m.p. 55~57° の無色針状晶 0.2 g. (56%) を得。Beilstein 反応陽性。別法⁴⁾ で得た標品 (V) と混融して融点降下を認めず、IR スペクトルも全く一致し、 $\nu_{\text{C=O}}$ 1735 cm^{-1} の吸収は消失した。なお前記の HCl 層は 10% KOH アルカリ性としエーテル抽出。 K_2CO_3 乾燥後エーテル留去し、ハロゲン陽性の飴状物 100 mg. を得たが未確認。

N-Benzyl-2-benzylamino-4-quinolineacetamide (VII) III 25 g. (0.1 mole) に benzylamine 37.5 g. (0.35 mole) を加え 140~160° で 10 hr. 加熱。冷後多量のエーテルを加えて 24 hr. 放置。析出した結晶を濾別し、結晶中に混在する benzylamine HCl 塩を除去するため十分水洗、ベンゼンより再結晶し、m.p. 140~141° の無色針状晶 30.5 g. (80%) を得。 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ON}_3$ (VII) Anal. Calcd.: C, 78.71; H, 6.08; N, 11.01. Found: C, 78.56; H, 6.27; N, 10.87. IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH} 3360, 3300, 3120; $\nu_{\text{C=O}}$ 1660. HCl 塩: m.p. 212~214° (from EtOH). $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ON}_3 \cdot \text{HCl}$ Anal. Calcd.: N, 10.46. Found: N, 10.20. ピクラート: m.p. 245~246° (decomp.) (from MeOH).

2-Amino-4-quinolineacetic acid (VIII) VII 25 g. に 48% HBr 50 ml. を加え封管中 110~120° で 13~15 hr. 加熱。冷後少量の樹脂状物を傾瀉分離し、減圧下に HBr 水溶液を留去、残留する結晶性物質を 10% Na_2CO_3 でアルカリ性として濾過、濾液を conc. HCl で酸性とし、次に 28% NH_4OH でアルカリ性にして放置すれば無色針状晶を析出。これを水から再結晶し、m.p. 147~148° (decomp.) の無色針状晶 (VIII) 0.9 g. (68%) を得。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N} \cdot 1\frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ *⁶ Anal. Calcd.: C, 58.80; H, 5.45; N, 12.02. Found: C, 59.09; H, 5.68; N, 12.22. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{NH or OH}}$ 3650~3100 (broad); $\nu_{\text{C=O}}$ 1685.

Methyl 2-amino-4-quinolineacetate (IX) VIII 1.2 g. に無水 MeOH 50 ml. を加え、乾燥 HCl ガスを通じ

*⁵ III は 10% HCl に溶解しないが VI は 10% HCl に容易に溶解する。エーテル抽出液より原料 0.4 g. を回収した

*⁶ 60° で P_2O_5 を乾燥剤として減圧 (3 mm. Hg) 下 5 hr. 乾燥。

つつ 3 hr. 加熱還流。最初 VIII は MeOH に溶解せず懸濁状態であるが反応が進行するにつれて溶解する。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶を水に溶解して 10% Na_2CO_3 でアルカリ性にして CHCl_3 抽出。水洗後 Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去後残留物をベンゼンで再結晶し、m.p. 145~147° の無色針状晶 0.75 g. (60%) を得た。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ (K) *Anal.* Calcd.: C, 66.67; H, 5.56; N, 12.96. Found: C, 66.86; H, 5.61; N, 13.02. IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3430, 3300; $\nu_{\text{C=O}}$ 1727; δ_{NH_2} 1654; $\nu_{\text{C=N}}$ 1622. ピクラー特: m.p. 261~262°(decomp.) (from MeOH). なお Na_2CO_3 水溶液より原料 0.3 g. が回収された。

Methyl 2-acetamido-4-quinolineacetate (XI) K 1.5 g. に過剰の Ac_2O を加え、70~80° で 3 hr. 加温後 Ac_2O を減圧留去、氷水を添加後 10% Na_2CO_3 アルカリ性にして CHCl_3 抽出。 Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去。残留物をベンゼンより再結晶し、m.p. 151~153° の無色立方晶 1.2 g. (67%) を得。ピクラー特: m.p. 199~200°(decomp.) (from MeOH). $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ *Anal.* Calcd.: N, 14.37. Found: N, 14.85. IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{NH} 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1732 (ester); $\nu_{\text{C=O}}$ 1688 (amide).

本研究に当たり元素分析を担当された本学薬学科ならびに東北大学非水溶液研究所の元素分析室の皆様、IR スペクトルを測定された本学薬学科 大泉祥子嬢に深謝します。

東北大学医学部薬学科, グレラン製薬株式会社研究部

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 839 ~ 842 (1965)

UDC 581.19 : 547.94 : 582.59

尾中忠正：Dendrobium 属アルカロイド Shihunine の合成

Tadamasa Onaka : Synthesis of Shihunine.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*1})

Two-step synthesis of shihunine is described. The first step of the synthesis was Claisen condensation of dimethyl phthalate with 1-methyl-2-pyrrolidinone, affording 3-(1-methyl-2-oxo-3-pyrrolidinylidene)phthalide (II). Then the ketonic fission of II gave shihunine, which was identical with the natural alkaloid in all respects.

(Received February 16, 1965)

最近犬伏等¹⁾は中環草 (*Dendrobium lohohense* TANG et WANG) より一新アルカロイドを得、shihunine と命名し、さらにその構造について各種反応および物理的諸性質より I 式を提出した。¹⁾

今回著者は shihunine の合成を行ないその構造を確認し得たので報告する。

まず I の合成を企図するにあたり、phthalide 部分はフタル酸誘導体より導入することとし、これに残余の C_8 基を縮合せしめる方法を検討した。その結果考案する各種の方法中、原料、反応ステップの短かさなどを考慮し、 C_8 unit に 1-methyl-2-pyrrolidinone を選びこれとフタル酸エステルとを Claisen 縮合せしめることとした。

芳香族カルボン酸エステルとラクタムとの縮合は、1921 年 Ruzicka²⁾ によってキナアルカロイドの合成研究に用いられたのをはじめとするが、以後各種の芳香族カルボン酸エステルとラクタム間で試みられている。^{3~4)} Späth 等は本反応をタバコアルカロイドの合成に応用し成功をおさめている。^{5~7)}

*1 Hongo, Tokyo.

1) Y. Inubushi, Y. Tsuda, T. Konita, S. Matsumoto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 749 (1964).

2) L. Ruzicka: Helv. chim. Acta., **4**, 486 (1921).

3) K. Winterfeld, F. Holschneider: Arch. Pharm., **273**, 305 (1935); Ann., **499**, 114 (1932).

4) B. K. Nandi: J. Indian Chem. Soc., **17**, 285 (1940) (C. A., **35**, 1059°).

5) E. Späth, H. Bretschneider: Ber., **61**, 327 (1928).

6) E. Späth, L. Mamoli: Ber., **69**, 757 (1936).

7) E. Späth, L. Mamoli: Ber., **69**, 1082 (1936).