薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
86 (1) 55 ~ 58 (1966)

UDC 547.831.07

11. 亀谷哲治, 小笠原国郎: Streptonigrin 関連化合物の合成研究 (第2報^{*1})
ヘキサクロシクロヘキサンより 7-Aminoquinoline 誘導体の合成^{*2}

Tetsuji Kametani and Kunio Ogasawara: Streptonigrin and Related
Compounds. II. Syntheses of 7-Aminoquinoline
Derivatives from Hexachlorocyclohexane

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

In connection with the synthesis of A and B rings for the preparation of streptonigrin (I) and II, hexachlorobenzene was derived to 1,2,4-trichlorobenzene (IV), which was dinitrated to VII, and 7-amino-5-chloro-6,8-dimethoxyquinoline (XIV) and 7-amino-5,6,8-trichloroquinoline (XI) were obtained. For the preparation of XIV, VII was derived to VIII, methoxylated to XII, reduced to the diamino compound (XIII), and finally derived to XIV by the Skraup reaction. For the preparation of XI, VII was reduced directly to X which was submitted to the Skraup reaction. Both XIV and XI resisted methoxylation and XV, corresponding to the A-B portion of II, could not be obtained.

(Received April 30, 1965)

streptonigrin (I)¹⁾ およびその誘導体 (II) の全合成を目的としてまず AB 環の部分合成を試み, guaiacol を原料とする 5,6,8-trimethoxy-7-dimethylaminoquinoline 合成法に関してはすでに発表した.^{*1} そこで guaiacol に比し極めて安価であるヘキサクロシクロヘキサン (以下 BHC と略す) を用いて AB 環の改良合成を試みると共に関連化合物の薬理作用を検討する目的で本研究を行ない, 若干の興味ある結果を得たので報告する。

BHC を原料として種々の化合物を得る試みは α -体以外の殺虫性を有しない異性体の利用法を目的としてこれまで多くの研究がなされてきた.^{2~12)} これらによると BHC を苛性アルカリ^{2,8)} または塩化アルミニウム⁵⁾ と加熱

*1 第1報: 本誌, 85, 985 (1965).

*2 本報を“複素環式化合物の合成研究”第129報とする。

*3 No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

1) K. V. Rao, K. Biemann, R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc., 85, 2532 (1963).

2) R. Reimschneider, G. Ottmann: Z. Naturforsch., 56, 307 (1950).

3) R. Reimschneider: Monatsh., 86, 101 (1955).

4) I. Shiam, S. Toshi, R. S. Gupta: J. Indian Chem. Soc., 29, 193 (1952).

5) J. K. Kloso: Pharmazie, 8, 582 (1953).

6) 五井, 小西: 有機合成協会誌, 12, 189 (1954). 7) Idem: Ibid., 14, 142 (1956).

8) U.S. pat., 2,724,033 (1955) (C. A., 50, 2194f (1956)).

9) R. S. Tipson: J. Org. Chem., 22, 587 (1957).

10) 加藤: 工化, 54, 586 (1951).

11) P. F. Hu, C. Haichou, C. Fengchên, H. C. Tân: Ko Hsüeh Tung Pao, 1957, 589 (C. A., 53, 15949h (1959)).

12) 藤村: 日化, 79, 1323 (1958).

し、脱塩化水素を行なって芳香化し、1,2,4-trichlorobenzene (IV) に導き、これより種々のベンゼン誘導体を合成している。IV をニトロ化すると、3,5 位がニトロ化されてジニトロ体 (VII) が得られると報告^{3-5,11)} されており、このうち Hu 等¹¹⁾ は VII を水酸化カルシウムと処理し resorcin 誘導体 (VIII) を合成している。この性質については黄色物質で結晶水を含むものとし示されておらず融点などは記載されていない。この方法に準じて VIII の合成を試みたがニトロ化の際ジニトロ体 (VII) と共にモノニトロ体 (V) がかなりの割合で生成するので、いったんモノニトロ体 (V) を合成し V をメトキシル体 (VI) として確認したのち、V を 20% 発煙硫酸および発煙硝酸と加熱還流して dinitro 誘導体 (VII) に導いた。次いで加藤等¹⁰⁾ の方法に準じて 1,2,4-trichloro-3,5-dinitrobenzene (VII) をメタノール性苛性アルカリで処理し、XII を得んとしたが予期に反してメトキシル置換体 (XII) は得られず、フェノール性物質 (VIII) が得られた。本物質は元素分析の結果 Hu 等¹¹⁾ の得た 6-chloro-2,4-dinitroresorcin (VIII) と同一物質であることが判明した。

上記の方法¹⁰⁾ では VII より XII に導くことができなかったもので、V より VI に導く方法に準じて VII の活性ハロゲンのメトキシル置換を試み XII を得んとしたが 6-chloro-2,4-dinitroresorcin (VIII) が得られたのみであった。そこで VIII を炭酸カリウムの存在下ニトロベンゼン中ジメチル硫酸と還流してメチル化したところ好収率で 1-chloro-2,4-dimethoxy-3,5-dinitrobenzene (XII) が得られた。これを鉄粉-塩酸で還元し 3,5-diamino-1-chloro-2,4-dimethoxybenzene (XIII) に導いた。また一方 1,2,4-trichloro-3,5-dinitrobenzene (VII) をパラジウム炭素の

Chart 1.

存在下接触還元し 3,5-diamino-1,2,4-trichlorobenzene (X) を合成した. X はアセチル化体 (Xa) として確認した.

次に XIII および Xa をそれぞれ Skraup 反応に付し, 7-amino-5-chloro-6,8-dimethoxyquinoline (XIV) および 7-amino-5,6,8-trichloroquinoline (XI) を得た. Skraup 反応の条件はいずれも酸化剤として *m*-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを用い, かつ低濃度 (約 65%) の硫酸を用いる緩和な方法¹³⁾ で行ない, 比較的好結果を得た. なお後者の場合 X はきわめて不安定なためアセチル化体 (Xa) を直接 Skraup 反応に付した. これら quinoline 体 (XIV および XI) を封管中ナトリウムメチラートと加熱し, メトキシル置換体 (XV) を得んとしたが, すべて樹脂化して不成功であった.

なお Skraup 反応成績体 (XI) がキノリン骨格を有することはその UV データが 7-quinolinol¹⁴⁾ に類似すること並びに NMR スペクトルが実験の部記載のように AMX type のシグナルを示していることより明らかである. さらに化合物 (XIVa) の NMR スペクトルは X と全く同様な AMX type のシグナルを示すことより XIV および XIVa がキノリン骨格を有することは明らかである.

最後に 6-chloro-2,4-dinitroresorcin (VIII) をパラジウム炭素の存在下接触還元すると脱ハロゲン化されて 2,4-diaminoresorcin (X) が得られた. しかし X は極めて不安定で好収率で得ることができなかったのもこれより 7-aminoquinoline 誘導体に導くことは試みなかった.

実 験 の 部

5-Chloro-2,4-dimethoxy-1-nitrobenzene (VI) 2,4,5-trichloro-1-nitrobenzene (V)^{10,12)} 3 g. を pyridine 7 ml. に溶解し, これに NaOCH₃ (Na 1 g. より製す) の MeOH 溶液 50 ml. を加え水浴上で加熱還流. 3 hr. 後にろ過し, 水を加えてから MeOH を留去し, 残留液を 10% HCl 酸性にしてから CHCl₃ 抽出, これを水, 10% NaOH および水で洗浄, CaCl₂ で乾燥後 CHCl₃ 留去すると褐色結晶 2 g. を得. MeOH より再結晶すると m.p. 128.5~129° (m.p. 127~127.7°, ¹⁰⁾ 125.5°¹²⁾) の帯黄透明針状晶を得.*⁵ Beilstein 反応陽性. C₈H₅O₄ClN Anal. Calcd.: C, 44.19; H, 3.55; N, 6.45. Found: C, 44.28; H, 3.87; N, 6.36.

1,2,4-Trichloro-3,5-dinitrobenzene (VII) V 125 g. を conc. H₂SO₄ 200 g., SO₃ 40 g. および発煙 HNO₃ (d: 1.52) 100 g. の混液に加え, 油浴中 160° で 6 hr. 加熱還流する. 冷後氷水中に注ぐと青色となり結晶塊が析出. 1 夜放置後, 吸引ろ取し, 十分水洗してから MeOH で再結晶し, m.p. 103° (文献^{2,3)} m.p. 102.5~103°) の無色針状晶 129 g. (86%) を得.*⁶

6-Chloro-2,4-dinitroresorcin (VIII) 前記 VII 54 g. を NaOH 200 g. と無水 MeOH 2 L. の溶液に溶かし, 水浴上 5 hr. 還流する. 反応混合物は血赤色より橙黄色に変じ黄色結晶が析出. 冷後結晶をろ取し, 10% HCl 酸性とし, ベンゼン抽出, ベンゼン層を飽和 NaCl 水で洗浄. Na₂SO₄ 乾燥後ベンゼンを留去し黒褐色飴状物 30.3 g. を得. これを熱ヘキサンで数回抽出し, 放冷すると黄色微針状晶析出. 収量 27 g. (59%). ヘキサンより再結晶し, m.p. 66.5~67° の黄色針状晶を得. Beilstein 反応陽性. FeCl₃ 反応陽性. C₆H₃N₂O₆Cl Anal. Calcd.: C, 30.72; H, 1.29; N, 11.94. Found: C, 30.93; H, 1.53; N, 11.71.

1-Chloro-2,4-dimethoxy-3,5-dinitrobenzene (XII) 前記 VIII 1 g. をニトロベンゼン 5 ml. に溶かし, K₂CO₃ 5 g. および (CH₃)₂SO₄ 3 g. を加え, 油浴中で徐々に加熱. 浴温 170~180° で激しく反応し反応液は黄色より黒褐色に変ずる. 約 20 min. 後, H₂O を加えて無機分を溶解させ CHCl₃ 抽出, CHCl₃ を分取し, 水洗後, 減圧下 CHCl₃ を除き, 残留液を水蒸気蒸留に付し, ニトロベンゼンを留去する. 残渣を CHCl₃ 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ 留去し, 黒褐色油 1 g. を得. 放冷すると固化, MeOH より再結晶し m.p. 59~60° の無色針状晶 0.8 g. (92%) を得. Beilstein 反応陽性. FeCl₃ 反応陰性. C₈H₇O₆N₂Cl Anal. Calcd.: C, 36.61; H, 2.70; N, 10.69. Found: C, 37.08; H, 3.06; N, 10.79.

3,5-Diamino-1-chloro-2,4-dimethoxybenzene (XIII) 前記 XII 4 g. を 50% EtOH 20 ml. に溶かし, Fe 粉 8.5 g. を加え沸騰水浴上激しく加熱攪拌する. これに conc. HCl 0.6 ml. と 50% EtOH 3 ml. の溶液を徐々に滴下する. 3 hr. 加熱攪拌後 Fe 粉をろ別, 溶液を conc. HCl 酸性とし濃縮すると XIII の HCl 塩 5.6 g. を得. 本塩基は不安定で精製困難のため塩酸塩 0.3 g. をとり, これに Ac₂O 0.3 ml., NaHCO₃ 0.3 g. を加え, 油浴中 1 hr. 加熱後水を加えると無色結晶が析出する. ろ別し EtOH より再結晶すると m.p. 226~227° の無色綿状晶 0.3 g. を得. Beilstein 反応陽性. C₁₂H₁₅O₄N₂Cl (XIIIa) Anal. Calcd.: C, 50.34; H, 5.27; N, 9.76.

*⁵ 文献^{10,12)} では V を NaOH-MeOH で処理して合成している.

*⁶ Reimschneider^{2,3)} は V に硫硝酸を作用させて得ているが, 著者等の追試の結果では V と VII の混合物が得られたので, 本改良法を試みた.

13) L. Bradford, T. J. Eliot, F. M. Rowe: J. Chem. Soc., 1947, 437.

14) G. W. Ewing, E. A. Steck: J. Am. Chem. Soc., 68, 2181 (1946).

Found: C, 50.45; H, 5.54; N, 9.73. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{NH}}^{\text{KBr}}$ 3270, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1666.

7-Amino-5-chloro-6,8-dimethoxyquinoline (XIV) 前記 XIII の HCl 塩 3 g. を 65% H_2SO_4 18 g., グリセリン 4 g., sodium *m*-nitrobenzenesulfonate 4 g. と混じ, 油浴中 2.5 hr. 加熱還流, 冷後 NaOH アルカリ性としベンゼン抽出, 飽和 NaCl 水で洗浄後 K_2CO_3 で乾燥し, 溶媒留去するとキノリン臭の強い黒褐色油 1.5 g. を得. 結晶化困難. Beilstein 反応陽性. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{liquid}}$ 3500, 3400; $\delta_{\text{NH}_2}^{\text{liquid}}$ 1640. picrate: 黄褐色針状晶 (EtOH). m.p. 196~197°. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 43.70; H, 3.02; N, 14.99. Found: C, 43.66; H, 3.13; N, 14.81.

7-Diacetamido-5-chloro-6,8-dimethoxyquinoline (XIVa) 前記遊離塩基 (XIV) 0.2 g. と Ac_2O 2 ml. を油浴中 0.5 hr. 還流後, 減圧下 Ac_2O を留去し, これに EtOH を加えて放置すると針状晶 0.2 g. 析出. 無色針状晶 (EtOH). m.p. 142~143°. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 55.95; H, 4.70; N, 8.70. Found: C, 56.22; H, 4.70; N, 8.72. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1725 (broad).^{*7} NMR (p.p.m.) (CDCl_3): 3.3 (6H, $\frac{\text{CH}_3\text{CO}}{\text{CH}_3\text{CO}}\text{N}-$); 3.9 (3H, $\text{CH}_3\text{O}-$); 4.14 (3H, $\text{CH}_3\text{O}-$); 7.5 (1H, C_3-H , quartet, AMX type $\text{J}_{\text{C}_3\text{H}-\text{C}_4\text{H}}=8$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_3\text{H}-\text{C}_2\text{H}}=4$ c.p.s.); 8.55 (1H, C_4-H , quartet AMX type $\text{J}_{\text{C}_4\text{H}-\text{C}_3\text{H}}=8$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_4\text{H}-\text{C}_2\text{H}}=1.5$ c.p.s.); 8.9 (1H, C_2-H , quartet AMX type $\text{J}_{\text{C}_2\text{H}-\text{C}_3\text{H}}=4$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}}=1.5$ c.p.s.).

3,5-Diacetamido-1,2,4-trichlorobenzene (X) VII 30 g. を EtOH 300 ml. に溶かし, あらかじめ EtOH 50 ml. 中で活性化させた 5% Pd-C 上で接触還元すると計算量の H_2 を速かに吸収, 触媒別後減圧下濃縮すると急速に黒褐色に変化するので過剰の Ac_2O を加え, 加熱還流後溶媒留去すると黒褐色残留物を得. これを AcOH に熱時溶解させてから放冷すると淡褐色結晶 13 g. (46.5%) を得. さらに AcOH-EtOH より再結晶し m.p. 269~270° の灰白色粒状晶を得. Beilstein 反応陽性. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{NH}}^{\text{KBr}}$ 3250, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1665. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_3$ Anal. Calcd.: N, 9.50. Found: N, 9.40.

7-Amino-5,6,8-trichloroquinoline (XI) 前記 X 4.5 g. を 65% H_2SO_4 30 g., グリセリン 5 g. および sodium *m*-nitrobenzenesulfonate 4 g. と混合し, 油浴中 140~160° で 3 hr. 加熱還流. 冷後 NaOH アルカリ性とし, 析出する黒色樹脂状物を別し, これを conc. HCl に溶かし, さらに 10% NaOH でアルカリ性とし再沈殿させると黒褐色物質が析出. 吸引濾取し, EtOH に可溶の物質を集め, EtOH 留去によって得られる黒褐色残留物をさらに熱ヘキサンの数回抽出し, 放冷すると微黄色粉末 2.4 g. (53.5%) を得. ヘキサンより再結晶し, m.p. 144~145° の微黄色粒状晶を得. Beilstein 反応陽性. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{NH}}^{\text{KBr}}$ 3450, 3330. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 257 (4.29), 288 (3.21), 370 (3.87). NMR (p.p.m.) (CDCl_3): 5.1 (2H, NH_2 broad); 7.35 (1H, C_3-H , quartet AMX type, $\text{J}_{\text{C}_3\text{H}-\text{C}_4\text{H}}=8$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_3\text{H}-\text{C}_2\text{H}}=4$ c.p.s.); 8.45 (1H, C_4H , quartet AMX type, $\text{J}_{\text{C}_4\text{H}-\text{C}_3\text{H}}=8$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_4\text{H}-\text{C}_2\text{H}}=1.5$ c.p.s.); 8.95 (1H, C_2-H , quartet AMX type, $\text{J}_{\text{C}_2\text{H}-\text{C}_3\text{H}}=4$ c.p.s., $\text{J}_{\text{C}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}}=1.5$ c.p.s.). $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}_3$ Anal. Calcd.: C, 43.66; H, 2.04; N, 11.34. Found: C, 43.81; H, 2.21; N, 11.18. picrate: 黄色粒状晶 (EtOH), m.p. 216~217°. $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: N, 14.71. Found: N, 14.69.

2,4-Diacetamidoresorcin diacetate (IXa) VIII 20 g. を EtOH 200 ml. に溶かし, 10% Pd-C 2 g. を用い, 常圧下接触還元が付すと急速に H_2 を吸収し, ほぼ計算量の H_2 を吸収. 触媒別後濃縮すると急激に黒褐色に変化するので conc. HCl を加え濃縮したが, K は精製不能の黒褐色物質として得られた. つぎにこれを Ac_2O とともに油浴中加熱還流し, Ac_2O 留去後残留物を EtOH で抽出したところ無色結晶 2.5 g. (8.9%) を得た. EtOH より再結晶すると m.p. 254~255° の無色綿状晶となる. Beilstein 反応陰性. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$ (Ka) Anal. Calcd.: C, 54.54; H, 5.23; N, 9.09. Found: C, 54.95; H, 5.27; N, 9.03. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{NH}}^{\text{KBr}}$ 3320, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1780 (OCOCH_3), $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1670 (amide).

終わりにのぞみ元素分析ならびに IR の測定をしていただいた東北大学薬学科分析センターの方々に深謝する. なお多量の BHC を供与された日産化学株式会社の島田 稔薬学士に深謝する.

東北大学医学部薬学科

*7 通常第 2 amide 吸収は 1655~1680 cm^{-1} に認められるが, 本物質の場合には $-\text{CONCO}-$ に相当する吸収¹⁵⁾ が幅広く高波数にあらわれているので diacetyl 体と考えられる. さらに NMR の測定結果からもこの事実は明らかである.

15) Bellamy: "The Infra-red Spectra of Complex Molecules," 2nd edn., p. 221 (1958) Mathuen, London.