薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86(9) 749~755 (1966)

UDC 547.831.1-31

121. 山崎企善, 本庄紀子, 野田寛治, 長野弥生,*¹ 浜名政和*²: 第3級アミノキシドに関する研究(第28報*³) 2-Chloro-, 2-Bromo-quinoline 1-Oxides および -lepidine 1-Oxides の合成とその反応について

Motoyoshi Yamazaki, Noriko Honjo, Kanji Noda, Yayoi Chono,*¹ and Masatomo Hamana*²: Studies on Tertiary Amine Oxides.
XXVIII. Syntheses and Reactions of 2-Chloro-, 2-Bromo-quinoline 1-Oxides and -lepidine 1-Oxides.

(Pharmaceutical Faculty, Fukuoka University*¹ and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*²)

2-Halogenoquinoline 1-oxides were prepared in comparatively good yield by the use of permaleic acid as the N-oxidation agent, making it possible to obtain compounds which had hitherto been difficult to prepare. 2-Chloro- and 2-bromo-quinoline 1-oxides and 2-chloro- and 2-bromo-lepidine 1-oxides were prepared by this method. Several kinds of 2-substituted quinoline 1-oxides were prepared by the reaction of 2-chloroquinoline 1-oxide and lepidine 1-oxide with various nucleophilic reagents.

(Received October 5, 1965)

従来 2-chloroquinoline 1-oxide (A) の合成はかなり困難であった. すなわち谷田¹⁾によると 2-chloroquinoline の過フタル酸酸化は原料回収に終わり, 酢酸-過酸化水素を用いると条件により原料回収, あるいは carbostyryl が生成し, また 2-aminoquinoline 1-oxide の Sandmeyer 反応では, 2-chloroquinoline と carbostyryl を生じ目的物は得られない, また神谷²⁾は 2-chloroquinoline の N-オキシド化をエーテル中過フタル酸で室温下行なうと少量の A を与えるが再現性なく, また 60~70° では多量の carbostyryl のみを生ずるがモノクロ酢酸またはトリフルオロ酢酸中 30% 過酸化水素で酸化すると, それぞれ 17%, 8% の収率で A が得られることを報告している.

著者等は A の合成法をさらに改良する目的で N-オキシド化の条件を検討中, White 等³⁾の過マレイン酸がアミン, オレフィン, ケトンなどの酸化に著しい活性を有するという報告に接した. 著者等はこの報告に注目し過マレイン酸を 2-chloroquinoline の N-オキシド化に応用したところ比較的好収率で A を合成することに成功した. White 等³⁾は無水マレイン酸と 90% 過酸化水素から過マレイン酸を合成しているが, 著者等は入手容易な 30% 過酸化水素を用いた. 谷田,¹⁾ 神谷²⁾の報告にみられるように 2-chloroquinoline の N-オキシド化においては, carbostyryl の生成の傾向が大きい, これは反応中加水分解が生起しているためと考えられ, したがって N-オキシド化には無水の条件が望ましい. この点を考慮して種々条件を吟味した結果次の条件が良好であることが明らかになった. すなわち無水マレイン酸約 14 モルをクロロホルムまたはメチレンクロリドに溶かし, 氷冷攪拌下 30% 過酸化水素約 2.5 モルを加えて, まず過マレイン酸を生成せしめ, つぎに 2-chloroquinoline 1 モルを加えて, 氷室に5日放置することにより 41~51% の収率で A が得られた. この際無水マレイン酸 14 モルのうち 2.5 モルが過マレイン酸の生成に用いられ, 残りは水の分解に使用される. したがって高濃度の過酸化水素を用いると無水マレイン酸の量は少量で良い利点があり, 事実 60% 過酸化水素では 60% 過酸化水素 2.5

*¹ Nanakuma, Fukuoka.

*² Katakasu, Fukuoka.

*³ 本報の要旨の一部は日本薬学会第32回九州支部例会に発表(1963.5.18): 第27報. M. Hamana, T. Nagayoshi: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 762 (1966).

1) 谷田: 本誌, 79, 1063 (1959).

2) 神谷: 本誌, 81, 1743 (1961).

3) R. W. White, W. D. Emmons: Tetrahedron, 17, 31 (1962).

モルに対して無水マレイン酸6モルで充分であるが A の収率には著しい変化が見られなかった. なお副成体として少量の carbostyryl その他が認められたがこの点の精査は行なわなかった. A はアセトン-石油ベンジンで再結晶すると m.p. 82~92° の無色板状晶の1水和物となり, これを五酸化リン上 60° に乾燥すると m.p. 90~

A : R=H, X=Cl

B : R=CH₃, X=Cl

C : R=H, X=Br

D : R=CH₃, X=Br

Chart 1.

93° の吸湿性白色粉末状晶の無水物⁴⁾ となる. その IR スペクトルは神谷²⁾ の文献に酷似し 1355 cm⁻¹ に芳香族 N-オキシドの強い吸収がみられる.

同様に 2-chlorolepidine から 60~70% の収率で無色針状晶の 2-chlorolepidine 1-oxide (B) (m.p. 154~156°) が得られた. さらに 2-bromoquinoline および 2-bromolepidine から全く同様にそれぞれ, 58~64, 55~58% の収率で 2-bromoquinoline 1-oxide (C) (m.p. 97~100°), 2-bromolepidine 1-oxide (D) (m.p. 141~142°) が生成した. このように過マレイン酸による N-オキシド化は, きわめてすぐれた方法で従来 N-オキシド化が困難であった第3級アミンへの適用が大いに期待される.

比較的好収率で A~D の合成に成功したのでさきに報告した 2-chloropyridine 1-oxide⁴⁾ の場合と同様に A, B を各種求核試薬と反応せしめ 2-置換-quinoline 1-oxide 類および 2-置換-lepidine 1-oxide 類の合成を行ない以下の結果を得た. 行なった反応を Chart 1 にその成績体の性質を Table I, II に示す.

A および B は酸あるいはアルカリ加水分解のいずれによっても好収率で対応する 2-quinolinol-oxide 体 (IA, IB) を生成するが, この点は 2-chloropyridine 1-oxide がアルカリ加水分解にくらべ酸による加水分解に対しかなり抵抗することと比較すると対照的で, A および B のハロゲンの活性が大きいことを示している.

2-ethoxy 体 (IIIA⁵⁾, IIIB⁶⁾) はすでに Newbold 等が対応する 2-ethoxyquinoline を酢酸-過酸化水素で酸化して合成しているが, いずれも収率わるく, その点本法のハロゲンの交換による 2-alkoxyquinoline 1-oxide の合成法は一般的合成法として推奨される.

TABLE I. Properties and Yield of 2-Substituted Quinoline I-Oxides

	R	Appearance	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
I A	OH	light tan scales	186~189	56 ^{a)} 70 ^{b)}							
II A	OCH ₃	colorless prisms	70~72	69	C ₁₀ H ₉ O ₂ N •H ₂ O	62.16	5.75	7.25	62.55	5.74	7.45
III A	OC ₂ H ₅	colorless needles	75~77	58							
IV A	OPh	colorless plates	127~128	85	C ₁₅ H ₁₁ O ₂ N	75.93	4.67	5.90	75.67	4.38	5.77
V A	SC ₂ H ₅	colorless needles	70	78	C ₁₁ H ₁₁ ONS	64.38	5.40	6.83	64.68	5.05	6.65
VI A	SPh	colorless scales	134~134.5	95	C ₁₅ H ₁₁ ONS	71.14	4.37	5.53	70.96	4.56	5.29
VII A	N(CH ₃) ₂	yellow needles	82.5	92	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂ •2H ₂ O	58.91	7.19	12.49	58.75	7.26	12.77
VIII A	NHPh	brownish yellow scales	211~212	54	C ₁₅ H ₁₂ ON ₂	76.25	5.12	11.86	76.03	5.25	12.07
K A		pale yellow pillars	171~172	84	C ₁₄ H ₁₀ ON ₂	73.65	7.06	12.27	73.85	7.07	12.30
X A		yellow scales	130	92	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂	67.81	6.13	12.17	67.93	6.30	12.22
XI A	CONH ₂	colorless needles	218~220	43	C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂	63.82	4.29	14.89	63.82	4.44	14.57

a) hydrolysed with 20% HCl

b) hydrolysed with 20% NaOH

⁴⁾ 文献²⁾ では m.p. 105~107° で元素分析値は 1 水塩に一致しているが, 著者等が得た m.p. 90~93° 元素分析値は無水物に一致し, またその IR を CCl₄ 中測定すると水の吸収が存在しない.

4) 浜名, 山崎: 本誌, 81, 612 (1961).

5) G. T. Newbold, F. S. Spring: J. Chem. Soc., 1948, 1864.

6) K. G. Cunningham, G. T. Newbold, F. S. Spring, J. Stark: *Ibid*, 1949, 2091.

TABLE II. Properties and Yield of 2-Substituted Lepidine I-Oxides

R	Appearance	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
I B	OH	colorless needles	220~222	87 ^{a)} 90 ^{b)}						
II B	OCH ₃	colorless prisms	89~90	75	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N •2H ₂ O	58.65	6.71	6.22	58.47	6.85 5.99
III B	OC ₂ H ₅	colorless prisms	64	85	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N	70.91	6.45	6.89	70.86	6.52 7.07
IV B	OPh	colorless needles	94~94.5 ^{c)} 117~118 ^{d)}	100	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N	76.47	5.22	5.57	76.54	5.42 5.47
V B	SC ₂ H ₅	colorless needles	146~148	87	C ₁₂ H ₁₃ ONS	65.74	5.78	6.39	65.91	5.84 6.31
VI B	SPh	colorless prisms	188~190	97	C ₁₆ H ₁₃ ONS	71.90	4.90	5.24	72.09	4.89 5.18
VII B	N(CH ₃) ₂	pale yellow needles	97~98	94	C ₁₂ H ₁₄ ON ₂ •H ₂ O	65.43	7.32	12.27	65.24	7.58 12.70
VIII B	NHPh	pale yellow needles	214	99	C ₁₆ H ₁₄ ON ₂	76.78	5.64	11.19	77.24	5.68 11.31
IX B		pale yellow plates	115~116	86	C ₁₅ H ₁₈ ON ₂	74.35	7.49	11.56	74.33	7.55 11.68
X B		pale yellow needles	88~89	85	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂ •3/2H ₂ O	61.97	7.06	10.33	61.45	7.33 10.03
XI B	CONH ₂	colorless needles	245~247	65	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂	65.33	4.98	13.86	65.43	5.05 13.87

a) hydrolysed with 20% HCl
c) recrystallized from ether

b) hydrolysed with 20% NaOH
d) dried over P₂O₅

本法で合成した化合物の構造の確認は、IA, IB, IIIA は標品との混融により、IIA, IVA~VIIA, KA, XA, IIB~XB はクロロホルム中三塩化リンとの加熱により、VIIA, XIA, XIB はメタノール中ラネーニッケルで接触還元してそれぞれ脱オキシン体に導びき、対応する標品の 2-置換-quinoline 誘導体 (XA, XIA, VB, VIIB, XIB) または picrate (IIA, IVA~KA, IIB~VB, VIIB, KB, XB) との混融により確認した。

その他ヒドロキシルアミン誘導体、活性メチレン化合物との反応も行なったが、これについては稿を改めて報告する。

実 験 の 部^{*5}

2-Chloroquinoline 1-oxide (A) 無水マレイン酸 14 g. を CH₂Cl₂ または CHCl₃ 30 ml. にとかし、氷冷攪拌下 30% H₂O₂ 2.8 g. を加え、2 hr. 攪拌後 2-chloroquinoline 1.6 g. を加えて氷室に 5 日放置。析出せるマレイン酸を濾取、CHCl₃ で洗い洗液は濾液と合わせ K₂CO₃ 溶液で洗い、K₂CO₃ で乾燥後 60° 以下で CHCl₃ を留去。残渣を CHCl₃ にとかし Al₂O₃ 柱を通して精製。つぎにアセトンで溶出すると carbostyryl その他が得られる。CHCl₃ 溶出分に数滴の H₂O を加えると固化する。アセトン-石油ベンジンから再結晶すると A 水和物 0.8~1.1 g. (41~51%) を得る。無色板状晶 m.p. 82~92°. P₂O₅ 上 60° に乾燥すると m.p. 90~93° の白色粉末晶となる。C₉H₆ONCl Anal. Calcd.: C, 60.17; H, 3.34; N, 7.80. Found: C, 60.38; H, 3.47; N, 7.97. IR cm⁻¹: ν_{N→O} 1355. 昇汞塩無色柱状晶 m.p. 182°(decomp.) (MeOH).

無水マレイン酸 6 g., CHCl₃ 20 ml, 60% H₂O₂ 1.4 g., 2-chloroquinoline 1.6 g. を同様に反応処理。A 水和物 0.9~1.0 g. を得る。

2-Chlorolepidine 1-oxide (B) 無水マレイン酸 14 g. を CHCl₃ 20 ml. にとかし氷冷攪拌下 30% H₂O₂ 2.8 g. を加え 2 hr. 攪拌後 2-chlorolepidine 1.8 g. を加えて、氷室に 5 日放置。以後 A の場合と同様に処理。

*5 融点はすべて未補正。

B, 1.16~1.35 g. (60~70%) を得る. 無色針状晶, m.p. 154~156° (アセトン). $C_{10}H_8ONCl$ Anal. Calcd.: C, 62.02; H, 4.16; N, 7.23. Found: C, 61.81; H, 4.28; N, 7.46. IR cm^{-1} : $\nu_{N\rightarrow O}$ 1350, 1355.

2-Bromoquinoline 1-oxide (C) 無水マレイン酸 70 g. を $CHCl_3$ 130 ml. にとかし, 氷冷攪拌下 30% H_2O_2 14 g. を加え 2 hr. 攪拌後 2-bromoquinoline 10 g. を加え氷室に 5 日放置. A と同様に処理. C, 5.8~7 g. (53~64%) を得る. 無色板状晶, m.p. 97~100° (アセトン). C_9H_6ONBr Anal. Calcd.: C, 48.21; H, 2.68; N, 6.25. Found: C, 48.50; H, 2.88; N, 6.44. IR cm^{-1} : $\nu_{N\rightarrow O}$ 1348.

2-Bromolepidine 1-oxide (D) 無水マレイン酸 42 g., $CHCl_3$ 100 ml., 30% H_2O_2 8.4 g., 2-bromolepidine 6.6 g. を A と同様に反応処理. D, 3.9~4.1 g. (55~58%) を得る. 白色鱗片状晶, m.p. 141~142° (アセトン). $C_{10}H_8ONBr$ Anal. Calcd.: C, 50.42; H, 3.36; N, 5.88. Found: C, 49.99; H, 3.42; N, 6.16. IR cm^{-1} : 1348, 1364.

2-Quinolinol 1-oxide (IA) a) A 水和物 1 g. を 20% HCl 10 ml. と 3 hr. 還流煮沸. HCl を減圧留去し残渣を 10% $NaOH$ でアルカリ性として $CHCl_3$ 抽出. アルカリ水溶液を 10% HCl で酸性として $CHCl_3$ 抽出. 抽出分から IA, 0.45 g. (56%) を得る. 淡褐色鱗片状晶, m.p. 186~189° ($MeOH-H_2O$).

b) A 水和物 1 g. を 20% $NaOH$ 10 ml. と 3 hr. 加熱後 10% HCl で酸性とし $CHCl_3$ 抽出. a) と同様処理. IA, 0.56 g. (70%) を得る. いずれも標品⁷⁾ と混融一致.

2-Methoxyquinoline 1-oxide (IIA) A 水和物 1 g. をベンゼンで共沸的に脱水後 $MeONa-MeOH$ (Na 0.15 g., $MeOH$ 10 ml.) と 30 min. 還流煮沸. 冷後 $NaCl$ を除去, $MeOH$ を減圧留去し残渣に少量の H_2O を加えて $CHCl_3$ 抽出. 抽出分から IIA, 0.66 g. (69%) を得る. 無色プリズム晶, m.p. 70~72° (アセトン-石油エーテル). IIA を PCl_3-CHCl_3 で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 185~186° の黄色針状晶を得る. 標品⁸⁾ の picrate と混融一致. $C_{10}H_8ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 49.47; H, 3.12; N, 14.43. Found: C, 49.01; H, 3.12; N, 13.96.

2-Ethoxyquinoline 1-oxide (IIIA) A 水和物 2 g. をベンゼンと加熱脱水後, $EtONa-EtOH$ (Na 0.24 g., abs. $EtOH$ 20 ml.) と水浴上 30 min. 加熱. IIA と同様に処理. IIIA, 1.2 g. (58%) を得る. 無色針状晶 m.p. 75~77° (含水エーテル). picrate 黄色針状晶 m.p. 125° ($MeOH$). 標品⁸⁾ およびその picrate いずれも混融一致. IIIA 0.3 g. を 10% HCl 5 ml. と 1 hr. 加熱後 $CHCl_3$ 抽出. 抽出分から IA, 0.18 g. を得る. 淡褐色鱗片状晶 m.p. 189° ($EtOH$). 標品⁷⁾ と混融一致. $C_9H_7O_2N$ Anal. Calcd.: C, 67.07; H, 4.38; N, 8.69. Found: C, 67.14; H, 4.33; N, 8.52.

2-Phenoxyquinoline 1-oxide (IVA) A 水和物 0.5 g. を脱水後, $PhONa-PhOH$ (Na 0.2 g., $PhOH$ 3 g., ベンゼン 20 ml.) と 4 hr. 還流煮沸後, ベンゼンを留去し, 10% $NaOH$ でアルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出. 抽出分から IVA, 0.5 g. (85%) を得る. 無色板状晶, m.p. 127~128° (ベンゼン). IVA を PCl_3-CHCl_3 で脱オキシ化し得られる結晶を $MeOH$ から再結晶すると無色短針状晶, m.p. 63°. その picrate 黄色板状晶 m.p. 135° を得る. 標品⁸⁾ およびその picrate といずれも混融一致. $C_{15}H_{11}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 56.00; H, 3.13; N, 12.44. Found: C, 56.06; H, 3.09; N, 12.53.

2-Ethylthioquinoline 1-oxide (VA) A 水和物 0.5 g. を脱水後, $EtSNa-EtOH$ (Na 0.08 g., $EtSH$ 0.5 ml., abs. $EtOH$ 5 ml.) と 1.5 hr. 加熱. $EtOH$ を留去し H_2O を加えて $CHCl_3$ 抽出. 抽出分から VA, 0.4 g. (78%) を得る. 無色針状晶, m.p. 70° ($AcOEt$). VA を PCl_3-CHCl_3 で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 149° の黄色プリズム晶を得る. 一方 2-chloroquinoline を N-オキシドの場合と同様に反応させ picrate (m.p. 149°) に導き, 両者を混融同定. $C_{11}H_{11}NS \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 48.81; H, 3.37; N, 13.39. Found: C, 48.52; H, 2.94; N, 13.34.

2-Phenylthioquinoline 1-oxide (VIA) A 水和物 0.5 g. を脱水後, $PhSNa-PhSH$ (Na 0.08 g., $PhSH$ 3 ml., abs. $EtOH$ 10 ml.) と 4 hr. 加熱. $EtOH$ を留去後 IVA の場合と同様処理. VIA, 0.6 g. (95%) を得る. 白色鱗片状晶, m.p. 134~134.5° (n -hexane-ベンゼン). VIA を PCl_3-CHCl_3 で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 136° の黄色板状晶を得る. 標品¹⁰⁾ の picrate と混融一致. $C_{15}H_{11}NS \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 54.08; H, 3.03; N, 12.02. Found: C, 54.10; H, 3.04; N, 12.21.

2-Dimethylaminoquinoline 1-oxide (VIIA) A 水和物 5 g. を 40% $(CH_3)_2NH$ 水溶液 30 ml., CH_3CN 30 ml. と 10 hr. 還流煮沸後, 減圧濃縮し K_2CO_3 アルカリ性として $CHCl_3$ 抽出. 抽出分に数滴の水を加えると固化する. VIIA, 5.2 g. (92%) を得る. 黄色針状晶, m.p. 82.5° (アセトン-石油ベンジン). VIIA を $CHCl_3$ で共沸的に脱水後, PCl_3-CHCl_3 で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 216° の黄色針状晶を得る. 標品¹¹⁾ の picrate と混融一致. $C_{11}H_{12}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 50.87; H, 3.77; N, 17.45. Found: C, 50.44; H, 3.58; N, 16.95.

7) M. Hamana, M. Yamazaki: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **10**, 51 (1962).

8) R. C. Fuson, H. L. Jackson, E. W. Grieshaber: J. Org. Chem., **16**, 1529 (1951).

9) P. Friedländer, H. Ostermair: Ber., **15**, 336 (1882).

10) G. Illminati, H. Gilman: J. Am. Chem. Soc., **71**, 3349 (1949).

11) 浜名, 星野: 本誌, **84**, 35 (1964).

2-Anilinoquinoline 1-oxide (VIII A) A 水和物 1 g. を CHCl_3 で脱水し, CH_3CN 20 ml., aniline 2 g. と水浴上 5 hr. 加熱後, K_2CO_3 アルカリ性とし水蒸気蒸留に付し, 残液を CHCl_3 抽出. 抽出分から VIII A, 0.7 g. (54%) を得る. 黄褐色鱗片状晶, m.p. 211~212° (MeOH). VIII A を MeOH 中 Raney Ni で接触還元して picrate に導くと m.p. 215~217° の黄色針状晶を得る. 標品¹¹⁾ の picrate と混融一致. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 54.89; H, 5.48; N, 15.24. Found: C, 55.21; H, 5.53; N, 15.22.

2-Piperidinoquinoline 1-oxide (IX A) A 水和物 2 g. CH_3CN 30 ml., piperidine 2 ml. を 10 hr. 還流煮沸. CH_3CN を留去し K_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 抽出. 水流減圧下 CHCl_3 および piperidine を留去. 残渣から IX A, 1.9 g. (84%) を得る. 淡黄色柱状晶. m.p. 171~172° (AcOEt). IX A を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し picrate に導くと m.p. 174~176° の黄色板状晶を得る. 標品¹²⁾ の picrate と混融一致.

2-Morpholinoquinoline 1-oxide (X A) A 水和物 2 g., CH_3CN 30 ml., morpholine 2 ml. を 10 hr. 還流煮沸. IX A と同様処理. X A, 2.12 g. (92%) を得る. 黄色鱗片状晶, m.p. 130° (AcOEt). X A を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化すると m.p. 91° の無色葉状晶を得る. 標品¹¹⁾ と混融一致. picrate m.p. 196°. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 51.47; H, 3.86; N, 15.80. Found: C, 51.33; H, 3.85; N, 15.89.

2-Quinaldamide 1-oxide (XI A) A 水和物 2 g., EtOH 20 ml., KCN 0.8 g., H_2O 4 ml. を 7 hr. 加熱後 EtOH を留去し残渣を K_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 抽出. 抽出分から XI A, 0.8 g. (43%) を得る. 無色針状晶, m.p. 218~220° (EtOH). (文献値¹³⁾ 210~214°). XI A を MeOH 中 Raney Ni で接触還元すると m.p. 125~128° の無色針状晶を得る. 標品¹⁴⁾ と混融一致. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 69.75; H, 4.68; N, 16.27. Found: C, 69.76; H, 4.76; N, 16.26. XI A 0.3 g. を 10% NaOH 5 ml. と沸騰水浴上 1 hr. 加熱. 10% HCl で中和し析出せる結晶を濾取. MeOH から再結晶すると m.p. 173° の淡褐色針状晶 0.3 g. を得る. 標品⁷⁾ の quinaldinic acid 1-oxide と混融一致. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 63.49; H, 3.73; N, 7.41. Found: C, 63.36; H, 4.14; N, 7.26.

4-Methyl-2-quinolinol 1-oxide (IB) イ) B 0.95 g., 20% HCl 10 ml. を 5 hr. 還流煮沸. IA の a) と同様処理. IB, 0.75 g. (87%) を得る. 白色針状晶, m.p. 220~222° (MeOH-ベンゼン). ロ) B 0.95 g., 20% NaOH 10 ml. を 5 hr. 還流煮沸. IA の b) と同様に処理. IB, 0.78 g. (90%) を得る. いずれも標品⁷⁾ と混融一致.

2-Methoxyepididine 1-oxide (IIB) B 1.93 g. を MeONa-MeOH (Na 0.23 g., MeOH 20 ml.) と 30 min. 加熱. IIA と同様に処理. IIB, 1.64 g. (75%) を得る. 無色プリズム晶, m.p. 89~90° (アセトン-石油エーテル). IIB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し picrate に導くと m.p. 156° の黄色針状晶を得る. 標品⁸⁾ の picrate と混融一致. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 50.75; H, 3.51; N, 13.93. Found: C, 50.55; H, 3.46; N, 13.65.

2-Ethoxyepididine 1-oxide (IIIB) B 1.93 g. を EtONa-EtOH (Na 0.23 g., EtOH 20 ml.) と 30 min. 加熱. IIA と同様処理. IIIB, 1.74 g. (85%) を得る. 無色プリズム晶, m.p. 64° (アセトン-石油エーテル). IIIB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し picrate に導くと m.p. 150° の黄色針状晶を得る. 標品¹⁵⁾ の picrate と混融一致.

2-Phenoxyepididine 1-oxide (IVB) B 1.93 g. を PhONa-PhOH (Na 0.25 g., PhOH 9.5 g.) と水浴上 5 hr. 加熱. IVA と同様処理. IVB, 定量的に得る. 白色針状晶, m.p. 94~94.5° (エーテル). P_2O_5 上乾燥すると m.p. 117~118° になる. IVB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し picrate に導くと m.p. 130~131° の黄色針状晶を得る. 標品¹⁶⁾ の picrate と混融一致. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 56.90; H, 3.47; N, 12.07. Found: C, 56.46; H, 3.81; N, 12.06.

2-Ethylthioepididine 1-oxide (VB) B 0.965 g. を EtSNa-EtOH (Na 0.13 g., EtSH 1 ml., EtOH 10 ml.) と 1.5 hr. 加熱. VA と同様処理. VB, 0.95 g. (87%) を得る. 白色針状晶, m.p. 146~148° (AcOEt). VB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し picrate に導くと m.p. 134~135° の黄色針状晶を得る. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 50.00; H, 3.73; N, 12.96. Found: C, 49.76; H, 3.97; N, 12.88. 一方 2-chlorolepidine を N-オキシドと同様 EtSNa と反応し picrate (m.p. 134~135°) に導き混融により同定. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 50.00; H, 3.73; N, 12.96. Found: C, 49.95; H, 3.80; N, 12.79.

2-Phenylthioepididine 1-oxide (VIB) B 1.93 g. を PhSNa-EtOH (Na 0.25 g., PhSH 5 ml., EtOH 10 ml.) と 4 hr. 加熱. VIA と同様処理. VIB, 2.6 g. (97%) を得る. 無色プリズム晶, m.p. 188~190° (EtOH). VIB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシン化し EtOH から再結晶すると m.p. 77~78° の無色プリズム晶を得る. picrate (m.p. 134~136°) 黄色プリズム晶. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 55.00; H, 3.36; N, 11.66. Found: C, 54.70; H, 3.34; N, 11.59. 一方 2-chlorolepidine を PhSNa で同様処理し 2-phenylthioepididine (m.p. 77~78°) を合成し, 両者を混融により同定.

2-Dimethylaminolepididine 1-oxide (VIIB) B 2.5 g. を 40% $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 水溶液 19 ml., CH_3CN 20 ml. と

12) N. G. Luthy, F. W. Bergstrom, H. S. Mosher: J. Am. Chem. Soc., **71**, 1109 (1949).

13) 浜名, 佐伯, 波多野, 永倉: 本誌, **83**, 348 (1963).

14) M. Henze: Ber., **69**, 1566 (1936).

15) L. Knorr: Ann., **236**, 102 (1886).

16) O. G. Backerberg, J. L. C. Marais: J. Chem. Soc., **1942**, 381.

10 hr. 還流煮沸. VIIA と同様処理. VIIB, 2.69 g. (94%) を得る. 淡黄色針状晶, m.p. 97~98° (アセトン). VIIB 水和物を CHCl_3 で共沸的に脱水後 $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 215~216° の黄色針状晶を得る. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 52.05; H, 4.13; N, 16.86. Found: C, 51.63; H, 4.44; N, 16.76. 一方 2-chlorolepidine を B と同様 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ と反応して得られる 2-dimethylaminolepidine を picrate (m.p. 215~216°) に導き, 両者を混融により同定. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 52.05; H, 4.13; N, 16.86. Found: C, 51.95; H, 4.29; N, 17.11.

2-Anilinoepididine 1-oxide (VIIB) B 1.05 g. を aniline 2 ml., CH_3CN 10 ml. と 5 hr. 還流煮沸. VIIA と同様処理. VIIB, 1.35 g. (99%) を得る. 淡黄色針状晶, m.p. 214° (アセトン). VIIB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシ化し, 石油ベンジンから再結晶すると m.p. 128° の無色針状晶を得る. 標品¹⁷⁾ と混融一致. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 82.02; H, 6.02; N, 11.96. Found: C, 82.13; H, 6.10; N, 11.89.

2-Piperidinoepididine 1-oxide (IXB) B 1.93 g., piperidine 3 ml., CH_3CN 10 ml. を 5 hr. 還流煮沸. XA と同様に処理. IXB, 2.1 g. (86%) を得る. 淡黄色板状晶, m.p. 115~116° (石油ベンジン). IXB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 175~177° の黄色板状晶を得る. 標品¹⁸⁾ の picrate と混融一致. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 55.38; H, 4.65; N, 15.38. Found: C, 55.58; H, 4.72; N, 15.22.

2-Morpholinoepididine 1-oxide (XB) B 1.93 g. を morpholine 3 ml., H_2O 2 ml. と封管中 5 hr. 沸湯水浴上加熱. K_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 抽出. 抽出分から過剰の morpholine を水流減圧下留去. 残渣を CHCl_3 に溶かし, Al_2O_3 柱を通して精製. XB, 2.32 g. (85%) を得る. 淡黄色針状晶, m.p. 88~89° (ベンゼン-石油エーテル). XB を $\text{PCl}_3\text{-CHCl}_3$ で脱オキシ化し picrate に導くと m.p. 200° の黄色針状晶を得る. 標品¹⁸⁾ の picrate と混融一致. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ON}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 52.52; H, 4.19; N, 15.31. Found: C, 52.19; H, 4.20; N, 15.40.

4-Methylquinaldamide 1-oxide (XIB) B 1.8 g., KCN 0.72 g., EtOH 20 ml., H_2O 4 ml., を水浴上 10 hr. 還流煮沸. XIA と同様処理. XIB, 1.29 g. (65%) を得る. 無色針状晶, m.p. 245~247° (MeOH). XIB を MeOH 中 Raney Ni で接触還元しベンゼンから再結晶すると m.p. 129~131° の無色針状晶を得る. 一方 2-cyanoepididine を $\text{NaOH-H}_2\text{O}_2$ ¹³⁾ で処理して 4-methylquinaldamide を合成し両者を混融により同定. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 71.42; H, 5.63; N, 14.79.

終わりにのぞみ, 本研究に際し, 元素分析を担当された九大薬学部元素分析室ならびに, IR の測定をして頂いた同学部薬品分析化学教室の諸氏に感謝します.

福岡大学薬学部, 九州大学薬学部

17) L. Knorr: Ann., **236**, 103 (1866).

18) 浜名, 野田: 本誌, **83**, 406 (1963).