[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1195 ~ 1202 (1967)]

UDC 547.829.07

200. 亀谷哲治, 小笠原国郎, 小塚厚人: Streptonigrin 関連化合物の合成研究
(第8報^{*1}) Ethyl 3-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-
2-quinolyl-5-pyridinecarboxylate の加水分解と Hofmann
反応について^{*2} (複素環式化合物の合成研究 第199報^{*3})

**Tetsuji Kametani, Kunio Ogasawara, and Atsuto Kozuka: Streptonigrin
and Related Compounds. VIII.^{*1} Hydrolysis and Hofmann
Reaction of Ethyl 3-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-
6-methyl-2-quinolyl-5-pyridinecarboxylate.^{*2}
(Studies on the Syntheses of Hetero-
cyclic Compounds. CXCIX.^{*3}).**

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*4})

Attempts to convert the substituents in the pyridine ring of the compound (III), which was synthesized according to the procedure described in a preceding paper, into the same groups as the substituents in the pyridine ring (C) of streptonigrin (I) and its derivative (II) were investigated, and the cyano group of III (R=3,4-dimethoxyphenyl-) could be converted into amino group successfully, but conversion of nitrile to the other groups resulted in failure. In this case, the cyano group extremely resisted to the hydrolysis to give an unusual abnormal product (XIX) under certain conditions or an unexpected compound (XVIII) through a removal of the cyano group. Furthermore, reduction of III with lithium aluminum hydride afforded the compound (XII) through a removal of the nitrile, unexpectedly. In the case of Hofmann reaction of the amide (XVII), the compound (XXI) expected was found to be formed together with an abnormal product (XXII), and catalytic hydrogenation of phenylurethan (XXVIII) of the alcohol (XXVI), which was obtained by reduction of the above compound (XXI), resulted in failure.

(Received March 7, 1967)

抗がん性抗生物質 streptonigrin¹⁾ (I) およびその誘導体 (II) の合成を目的とし、種々の方法を検討してきたが、その合成過程でもっとも困難と考えられた点は (a) 全骨格の合成、(b) アミノキノン部分の合成、(c) ピリジ

Chart 1.

^{*1} 第7報: 本誌, 87, 1189 (1967).

^{*2} 日本薬学会東北支部2月例会 (1967, 2, 18) 仙台にて発表.

^{*3} 第198報: 本誌, 87, 1189 (1967).

^{*4} Kita-4-bancho, Sendai.

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

ン環 (C 環) への置換基の導入の3点である. これまでの研究²⁻⁷⁾ で (a) および (b) に関してはある程度の成果が得られているが, (c) に関してはまだその目的を達していない. 本報ではピリジン環への置換基導入の試みの際得られた若干の知見について報告する.

2) 亀谷, 小笠原: 本誌, **85**, 985 (1965).

3) 亀谷, 小笠原: 本誌, **86**, 55 (1966).

4) 亀谷, 小笠原, 塩: 本誌, **86**, 809 (1966).

5) 亀谷, 小笠原, 小塚: 本誌, **86**, 815 (1966).

6) 亀谷, 小笠原, 小塚, 塩: 本誌, **87**, 254 (1967).

7) 亀谷, 小笠原, 小塚, 塩: 本誌, **87**, 260 (1967).

streptonigrin 骨格を有し、かつその C 環に誘導し得る置換基を有する化合物 (III) は Hantzsch 型合成法を応用して 2-quinolinecarbonitrile より誘導した化合物 (IV) にアセト酢酸エチルおよび芳香族アルデヒド (ピペロナルおよびベラトルムアルデヒド) を作用させて2段階で合成している。⁵⁾

この際 III より I および II の C 環と同一の置換基を有する化合物 (V) に誘導できるならば、すでに合成しているキノリン誘導体²⁾ (VI) を用いて VII および VIII を経て IX を合成し、さらに 5, 6 位の置換基を変化させることによりストレプトニグリン誘導体 (II) に導くことが可能と考えられる。またキノリン誘導体 (VI) より X を経てアミノキノリン誘導体 (XI) を得ているので、²⁾ 上記と同様な方法でストレプトニグリン (I) の合成も可能であると考えられる。

まず化合物 (III) より I および II の C 環と同一の置換基に導くにはつぎの順序で合成する方法が考えられる。すなわち (1) シアノ基を加水分解し、ついで Hofmann 反応によってアミノ基に変換する; (2) エステル基を還元してアルコール体となし、ついでメチル基に変換する; (3) α 位のメチル基を selenium oxide で酸化してカルボキシル基に変換する3種の方法である。

はじめにシアノ基の加水分解を試みた。まず III を 10% 塩酸、濃塩酸または 10% 水酸化ナトリウム溶液とともに還流しても原料回収であったのでアルカリ存在下における過酸化水素によるアミド化⁸⁾ および Amberlite IRA-400 を用いる方法⁹⁾ などを試みたが、いずれの場合も原料回収に終わった。本加水分解に対する強い抵抗の

Chart 4.

8) A. Georg, P. Bachmann: *Helv. Chim. Acta*, **26**, 361 (1943).

9) A. Galat: *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3945 (1948).

原因は、おそらく置換基による立体障害のためシアノ基に対し試薬の接近が妨げられる結果とも考えられる。もしこのようにシアノ基に対して極端に試薬の接近が妨げられているならば、Ⅲを還元した場合エステル基のみが還元され、シアノ基は変化しない可能性もあり得る筈である。そこで水素化リチウムアルミニウムによる還元を試みたところ予期しない化合物(Ⅻ)のみが得られ、期待されたⅫⅢおよびⅫⅣはまったく得られなかった。Ⅻの生成もやはり置換基のこみあいによる立体障害のためと考えるのが妥当であろう。おそらく還元中間体(ⅫⅤ)が生成してもさらにこみあいを増すために、脱シアノ化水素反応が起こり、Ⅻを生ずるものと推定される。

つぎに濃硫酸による加水分解を試みた。最初Ⅲが温時濃硫酸に溶解後室温で1夜放置したのちアルコール中に注加する方法を採用した。すなわちアルコール中に注ぐと黄色の硫酸塩を析出したが、本化合物は目的とするアミド(ⅫⅦ)ではなく、予期に反してニトリルの脱離したエステル(ⅫⅧ)が得られた。ⅫⅧは水素化リチウムアルミニウムにより化合物(ⅫⅨ)に導くことにより確認した。そこでⅢを氷冷下に注意深く濃硫酸に溶解し、約1.5時間室温放置後、アルコール中に注ぐ方法を試みたところ、好収率で目的とするアミド(ⅫⅦ)の硫酸塩を得た。本法はD環が3,4-dimethoxyphenyl基の場合には好結果が得られたが、3,4-methylenedioxyphenyl基の場合は過クロル鉄反応陽性の精製不能の灰状物質とともに微量のケトン誘導体(ⅫⅨ)が得られたのみであった。このケトンには異性体(ⅫⅩ)の可能性もあるが、NMRスペクトルにおいてベンゼン核プロトン(2H)がそれぞれsingletとして、キノリンの3,4位のプロトン(2H)がそれぞれdoubletに認められることにより否定される。この化合物はHoesch反応類似の機構を経て生成したものと推定される。3,4-dimethoxyphenyl基を有する場合にはこの種のケトンの生成は認められなかった。

Chart 5.

アミド(ⅫⅦ)を得る方法が確立されたので、水酸化カリウム溶液中ⅫⅦのHofmann反応を試みたところ、約40%の収率でアミン(ⅫⅪ)が得られたが、この際、微量の臭素付加体(ⅫⅫ)も得られた。このHofmann反応の収率を向上させるためにメタノール中ナトリウムメトキシライドの存在下に反応を試みたところ約80%の収率でアミン(ⅫⅪ)をメチルカルバメート誘導体(ⅫⅬ)として得ることができた。これを硫酸で加水分解してⅫⅪに導いた。

Chart 6.

ついでエステル (XXI) を水素化リチウムアルミニウムで還元し、アルコール体とし、クロリドを経てメチル基とする反応を検討した。まず予備実験としてさきに III および XVIII より得たアルコール (XII) をチオニルクロリ

Chart 7.

ドと処理し、クロリド (XXIV) とし、これを単離することなくただちに水素化リチウムアルミニウムで還元したところメチル誘導体 (XXV) を得ることに成功した。本法に準じて XXI についても同様な反応を試みたところ、水素化リチウムアルミニウムによってアルコール体 (XXVI) を得たが、低収率であった。おそらく XXI がエーテルおよびテトラヒドロフランに難溶であるため加熱下に還元を試みたので、分解生成物が多いためと考えられる。ついで得られたアルコール体をチオニルクロリドと処理したが分解反応がおこり、クロリドは得られなかったので本法は断念した。

最後に *p*-トルエンスルホニルクロリドにより XXVI をトシレートとし、これを還元してメチル基に導かんとしたが、純粋なトシレートが得られなかったので、亀谷等¹⁰⁾ の還元的メチル化を試みた。すなわちアルコール (XXVI) をフェニルイソシアナートと処理すると、2 モルのフェニルイソシアナートと反応した化合物 (XXVII) と 1 モルのフェニルイソシアナートと反応した化合物 (XXVIII) が得られた。これらをパラジウム炭による接触還元が付したが、いずれも原料回収に終わった。さらに XXVII の水素化リチウムアルミニウム還元を試みたところ、目的物が得られず、精製困難な物質とともにアミン (XXVI) が得られた。この事実は XXVII がベンジル位で切断され難いことを示しており、またウレイド結合がアミノ基に変化したことはいったん $C_6H_5NHCH_2NHC_6H_5$ 型に還元され、これが容易に加水分解されてアミノ基を生成したものと考えられる。

以上、本研究においては目的とする化合物 (V) に誘導することはできなかったが、ポリ置換ピリジンの置換基の反応性について若干の興味ある事実を知ることができた。

Chart 8.

実 験 の 部^{*5}

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-6-(2-quinolyl)-3-pyridinemethanol (XII) およびそのアセチル体 a) Soxlet 抽出器中で III 2 g., LiAlH₄ 1 g., および abs. ether 100 ml. を結晶が完全に溶解するまで 4 hr. 還流後、20% ロッセル塩水溶液 1 ml. を ether 層に加えて LiAlH₄ を分解したのち、沈殿物を分別する。ether 層を水洗、K₂CO₃ 乾燥後、減圧留去すると赤橙色アメ状物 1.5 g. を得。その IR スペクトルにはニトリルおよびエステルによる吸収はみられない。IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{OH} 3300.

本物質は結晶化困難であるので、Ac₂O 10 ml. と 3 hr. 還流後、Ac₂O を留去し、残留物を EtOH で刺激すると結晶化する。EtOH より再結晶すると m.p. 214~216° の微黄色綿状晶 1 g. を得。IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{C=O} 1735. NMR^{*6}: 7.90 (3H, singlet, CH₃-C=O-), 7.24 (3H, singlet, 2-CH₃), 6.10 (3H, singlet, -OCH₃), 6.08

*5 融点未補正。

*6 Varian A-60 を用い、CDCl₃ 中 Me₄Si を内部標準とし、ケミカルシフトは τ 値で表わす。

10) T. Kametani, K. Fukumoto, Y. Nomura: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 467 (1958).

(3H, singlet, $-\text{OCH}_3$), 4.84 (2H, singlet, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.01 (3H, singlet, 4-phenyl-位の aromatic protons), 2.7~1.90 (4H, multiplet, quinoline の benzene 核 protons), 1.70 (1H, doublet, quinoline β -H, AB type $J=8$ c.p.s.), 1.40 (1H, doublet, quinoline γ -H, AB type $J=8$ c.p.s.). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54. Found: C, 73.21; H, 5.67; N, 6.87.

b) XVIII 0.8 g. を abs. tetrahydrofuran 20 ml. に溶解させ, これを LiAlH_4 0.8 g. の tetrahydrofuran (40 ml.) 懸濁液に冷時攪拌下滴下. ついで 1 hr. 加熱還流後 20% ロッセル塩溶液を加え, LiAlH_4 を分解し, 沈殿を汙別. tetrahydrofuran 層を K_2CO_3 層を通して汙過後, 減圧留去すると赤褐色アメ状物を得. IR スペクトルは a) 法で得られたものとまったく一致. また acetate は混融ならびに IR スペクトルの比較により同定確認.

Ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-6-(2-quinolyl)-3-pyridinecarboxylate (XVIII) III 1.2 g. を conc. H_2SO_4 3 ml. に懸濁させ, 水浴上溶解するまで加温する. 完全に溶解後, 室温で1夜放置し, EtOH 10 ml. を注ぐと黄色結晶が析出する. これを吸汙し, acetone-EtOH より再結晶すると黄色綿状晶 1.4 g. を得. m.p. 211~212°. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ Anal. Calcd.: C, 59.31; H, 4.98; N, 5.32. Found: C, 59.67; H, 5.22; N, 4.89.

前記 H_2SO_4 塩を 5% NaHCO_3 水溶液でアルカリ性として常法処理して得られる沈殿を EtOH より再結晶し, m.p. 160~161° の無色鱗片状晶を得. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1715. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54. Found: C, 72.52; H, 5.54; N, 6.56.

Ethyl 3-carbamoyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XVII) III 9 g. を細末にし, 冷却下に conc. H_2SO_4 20 ml. に少量ずつ加え完全に溶解させる. 1.5~2 hr. 室温に放置後, 褐色に変化した反応混合物を EtOH を注ぐと, 微黄色結晶が析出する. ether を加えさらに結晶の析出を促進させてから吸汙し, m.p. 194~198°(decomp.) の微黄色粒状晶 13 g. を得. 含水 EtOH より再結晶すると m.p. 214~215°(decomp.) の黄色プリズム晶を得. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 54.37; H, 5.07; N, 7.04. Found: C, 54.31; H, 4.94; N, 6.54. さらに本結晶を 60° (6 mm. Hg) で2日間 P_2O_5 上乾燥するとつぎの分析値を与える. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 55.19; H, 4.97; N, 7.15. Found: C, 55.41; H, 4.78; N, 7.02.

遊離塩基は EtOH-ether より再結晶し, m.p. 178~179° の無色針状晶として得. IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3450, 3370, 3190, $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 (ester). 1680 (amide). $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 68.78; H, 5.34; N, 8.91. Found: C, 68.88; H, 5.52; N, 9.17.

Ethyl 3-methyl-6,7-methylenedioxy-9-oxo-1-(2-quinolyl)-9H-indeno[2,1-c]pyridine-4-carboxylate (XIX) III (R=3,4-methylenedioxyphenyl) 1 g. を氷冷下に conc. H_2SO_4 に溶解させ, 約 1 hr. 後褐色反応物を 10% Na_2CO_3 水溶液でアルカリ性とするとき黒褐色沈殿を析出. 熱時 CHCl_3 で抽出し, 不溶物は汙別する. この不溶物は FeCl_3 反応陽性であるが精製不可能であった. CHCl_3 層は水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 減圧留去し, 黒褐色アメ状残留物を Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 留分より黄色結晶 30 mg. を得. CHCl_3 -EtOH より再結晶すると m.p. 255~256° の黄色針状晶を得. FeCl_3 反応: 陰性. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 (ester), $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 (ketone). NMR: 8.55 (3H, triplet, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ c.p.s.), 7.30 (3H, singlet, C_8-CH_3), 5.45 (2H, quartet, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$, $J=7$ c.p.s.), 3.91 (2H, singlet, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.96 (1H, singlet, C_5-H or C_8-H), 2.91 (1H, singlet, C_5-H or C_8-H), 2.6~2.0 (4H, multiplet, quinoline の benzene 核 protons), 1.8 (1H, doublet, AB type, $J=9$ c.p.s., quinoline β -H), 1.5 (1H, doublet, AB type, $J=9$ c.p.s., quinoline γ -H). $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 71.22; H 4.14; N, 6.39. Found: C, 71.57; H, 4.40; N, 6.16.

Ethyl 3-amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXI) and ethyl 3-amino-6-bromomethyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXII) XVII. H_2SO_4 3.1 g. を 20% KOH 10 ml. に冷却下懸濁させておき, これに 10% KOH 30 ml. と Br_2 4 g. より製した KOBBr 水溶液を滴下する. 反応液は黄色から橙色に発泡しながら変化し, アメ状物が浮上し, 最後には固化する. これを吸汙し, 熱 EtOH で洗浄し, 0.4 g. の原料を除き, 不溶の黄色結晶を benzene より再結晶すると m.p. 217~218° の黄色粒状晶 1.6 g. を得. 前記水層に dil. H_2SO_4 を少量ずつ加え, 微黄色沈殿を生成したところただちに吸汙すると無色物質 (XXII) 0.1 g. を得る. 本物質は精製中に分解するので, Ac_2O 5 ml. を加えて 0.5 hr. 水浴上加熱後, Ac_2O 留去し, 残留物を EtOH より再結晶すると無色粒状晶 (XXIIa) 50 mg. を得. m.p. 178~179°(decomp.). XXI: IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3500, 3350, $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 (ester), δ_{NH} 1620. NMR: 9.0 (3H, triplet, $J=7$ c.p.s., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 7.43 (3H, singlet, C_6-CH_3), 6.10 (3H, singlet, OCH_3), 6.13 (3H, singlet, OCH_3), 5.93 (2H, quartet, $J=7$ c.p.s., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 3.07 (5H, broad, NH_2 and phenyl protons), 1.7~1.0 (4H, multiplet, quinoline の benzene 核 protons), 1.80 (1H, doublet, AB type, $J=8$ c.p.s., quinoline β -H), 1.20 (1H, doublet, AB type, $J=8$ c.p.s., quinoline γ -H). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 70.41; H, 5.68; N, 9.48. Found: C, 70.47; H, 5.55; N, 9.43.

XXIIa: IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{NH} 3350, $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 (ester), $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 (amide). NMR: 8.99 (3H, triplet, $J=7$ c.p.s., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 7.6 (3H, singlet, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 6.20 (3H, singlet, OCH_3), 6.15 (3H, singlet, OCH_3), 5.89 (2H, quartet, $J=7$ c.p.s., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 4.58 (2H, singlet, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 3.16 (3H, broad, aromatic protons), 2.8~2.0 (quinoline protons). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_3\text{Br}$ Anal. Calcd.: C, 59.47; H, 4.64; N, 7.44. Found: C, 59.10; H, 4.85; N, 7.80.

Ethyl 3-methoxycarbonyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXIII) XVII 3.7 g. の abs. MeOH 溶液を abs. MeOH 30 ml. と Na 0.5 g. より製した NaOMe 溶液と混合し、これに氷冷攪拌下 Br₂ 1.6 g. を徐々に滴下する。水浴上 0.5 hr. 還流後、MeOH を減圧留去。残留物を水に溶解させ AcOH で酸性にすると黄色アメ状物析出。放置すると固化するのでこれを溶解し、MeOH より再結晶すると淡黄色プリズム晶 3.5 g. を得。m.p. 167~168°(decomp.). IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3300, $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 (ester). C₂₈H₂₇O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 67.05; H, 5.43; N, 8.38. Found: C, 67.04; H, 5.44; N, 8.42.

XXIII の分解による XXI の生成 XXIII 2 g. を 6N H₂SO₄ 10 ml. に懸濁させ、やや加温して完全に溶解させて1夜放置後、10% NH₄OH でアルカリ性にとすると黄色結晶析出。これを吸出し、EtOH より再結晶すると m.p. 217~218° の黄色粒状晶 1.6 g. を得。混融、IR スペクトルの比較により別法で得た XXI と完全に一致することを確認した。

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dimethyl-2-(2-quinolyl)pyridine (XXV) XII 0.7 g. を dry benzene 10 ml. に溶解し、氷冷攪拌下 SOCl₂ 0.5 g. と dry benzene 2 ml. の混液を滴下する。反応液はただちに褐色に変じ、褐色沈殿物が析出。0.5 hr. 還流後 benzene を留去すると黄褐色残留物を得。5% NaHCO₃ 水溶液でアルカリ性とし、析出する褐色物質 0.7 g. を溶解し、Beilstein 陽性なるも精製困難。乾燥後、Soxhlet 抽出器を用い LiAlH₄ 0.5 g. を懸濁させた abs. tetrahydrofuran 20 ml. と還流。約 2 hr. の還流で可溶部分は tetrahydrofuran 層に移行し、反応液は赤橙色に変化した。この際不溶物 0.5 g. が残留した。tetrahydrofuran 層に 20% ロッセル塩溶液 0.5 ml. を加え LiAlH₄ を分解し、沈殿を溶解し、母液を K₂CO₃ 乾燥後、減圧下濃縮すると Beilstein 反応陰性の褐色アメ状物 0.2 g. を得。Al₂O₃-カラムクロマトグラフィーに付すとベンゼン留分より黄色結晶 20 mg. を得。EtOH より再結晶すると m.p. 195~197° の黄色プリズム晶を得。IR スペクトルには OH の吸収を認めず。Beilstein 反応陰性。C₂₄H₂₂O₂N₂ Anal. Calcd.: N, 7.56. Found: N, 7.82.

3-Amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinemethanol (XXVI) XXI 0.8 g. を Soxhlet 抽出器にいれ、これに LiAlH₄ 0.2 g. を懸濁させた tetrahydrofuran 60 ml. を加えて還流させる。反応液は黄色より赤紫色に変化し、結晶が完全に溶解したのちさらに 30 min. 還流し、冷後 20% ロッセル塩水溶液 1 ml. を加え LiAlH₄ を分解し、沈殿を溶解し、母液を K₂CO₃ 乾燥後、tetrahydrofuran を留去すると赤橙色アメ状物 0.8 g. を得。Al₂O₃-カラムクロマトグラフィーに付し、0.1 g. の原料回収とともに橙色アメ状物 0.2 g. を得。EtOH を加えると結晶化、EtOH より再結晶し、m.p. 211~212° の黄色粒状晶を得。IR cm⁻¹ (KBr): ν_{NH_2} 3550, 3450, ν_{OH} 3310, δ_{NH} 1615, $\delta_{\text{C=O}}$ 1047. NMR: 7.33 (3H, singlet, C₆-CH₃), 6.17 (3H, singlet, OCH₃), 6.09 (3H, singlet, OCH₃), 5.60 (2H, singlet, -CH₂OH), 3.92~3.88 (6H, broad, benzene 核 protons, -NH₂, -CH₂OH), 2.8~2.0 (4H, multiplet, quinoline 核 benzene protons), 1.83 (1H, doublet, AB type J=9 c.p.s., quinoline β -H), 1.03 (1H, doublet, AB type J=9 c.p.s., quinoline γ -H). C₂₄H₂₃O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 71.80; H, 5.78; N, 10.47. Found: C, 71.87; H, 5.92; N, 10.46.

diacetate: 黄色粒状晶 (*n*-hexane), m.p. 169~170°. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3330, $\nu_{\text{C=O}}$ 1735 (ester), $\nu_{\text{C=O}}$ 1685 (amide). C₂₈H₂₇O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 69.26; H, 5.61. Found: C, 69.61; H, 5.87.

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-methyl-3-(3-phenylureido)-5-phenylcarbonyloxymethyl-2-(2-quinolyl)pyridine (XXVII) and 3-Amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-5-phenylcarbonyloxymethyl-2-(2-quinolyl)pyridine (XXVIII) XXVI 0.2 g. を abs. benzene 4 ml. に溶解し、これに PhN=C=O 0.12 g. を加え、水浴上加熱する。約 10 min. で黄色結晶析出する。約 1 hr. 加熱後、ベンゼンを留去し、残留物に EtOH 10 ml. を加え、析出する結晶を溶解し、得られた結晶を tetrahydrofuran-EtOH より再結晶すると m.p. 226.5° の無色綿状晶 0.2 g. を得。IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3310, $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 (ester), $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 (amide). C₃₈H₃₅O₅N₅ Anal. Calcd.: C, 71.34; H, 5.20; N, 10.95. Found: C, 71.22; H, 5.28; N, 11.19.

つぎに前記母液を濃縮し、少量のベンゼンに溶解し、放置すると無色結晶析出。これを吸出し、EtOH-*n*-hexane より再結晶すると m.p. 232~233° の無色粒状晶 50 mg. を得。IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3400~3250, $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 (ester). C₃₁H₂₈O₄N₄ Anal. Calcd.: C, 71.52; H, 5.42; N, 10.76. Found: C, 71.79; H, 5.58; N, 10.67.

XXVII の LiAlH₄ による還元反応 XXVII 0.2 g. を Soxhlet 抽出器にとり、0.2 g. の LiAlH₄ を懸濁させた tetrahydrofuran 溶液と還流、約 1 hr. で結晶は完全に溶解する。さらに 30 min. 還流後、20% ロッセル塩水溶液 1 ml. を加え、LiAlH₄ を分解後、不溶分を溶解し、母液を K₂CO₃ で乾燥後、減圧留去すると赤褐色アメ状物 0.1 g. を得。Al₂O₃-カラムクロマトグラフィーに付すと benzene-CHCl₃ (1:1) 留分より黄色結晶 30 mg. を得。EtOH より再結晶すると m.p. 110~112° の黄色粒状晶を得。本品は XXVI との混融により融点降下を認めず、かつ IR スペクトルも完全に一致した。

終わりにのぞみ元素分析をして頂いた東北大学薬学科薬品製造学教室 小林礼子嬢および長谷部礼子嬢ならびに元素分析および NMR を測定して頂いた東北大学薬学科中央分析センターの皆様へ深謝します。

東北大学医学部薬学科