4-Amino-および 4-Hydroxyaminoquinoline 1-Oxide

関連化合物と POCl₃ との反応沢西啓之^{1a)} 神谷 庸¹⁾静岡薬科大学¹⁾Reactions of 4-Amino-or 4-Hydroxyaminoquinoline 1-Oxide and Their Related Compounds with POCl₃HIROYUKI SAWANISHI,^{1a)} and YO KAMIYA¹⁾Shizuoka College of Pharmacy¹⁾

(Received November 4, 1975)

The reaction 4-aminoquinoline 1-oxide (4-AQO) or 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide (4-HAQO) with POCl₃, and its mechanism were examined, and it was found that the reaction of 4-AQO, 4-HAQO, or their derivatives with POCl₃ afforded the corresponding 3-chloro compound as the main product. A reaction mechanism was proposed for the formation of the 3-chloro compound from 4-AQO and 4-HAQO.

著者らは従来より発癌性物質である 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide (4HAQO) の化学反応性を検討してきた。前報で²⁾ 4HAQO の希塩酸中での熱分解で 3-chloro-4-aminoquinoline 1-oxide (1) が生成することを報告した。この反応は quinoline 環の β 位に直接クロルを導入する方法として合成的にも価値あるものと思われたが、今回 4-aminoquinoline 1-oxide (4AQO) あるいは 4HAQO と POCl₃ との反応でも前報と同様な β-クロル置換体である 3-chloro-4-aminoquinoline (2) の生成を確認したので報告する。

一般に異項環化合物の N-oxide と POCl₃ との反応では、N 原子の α 位あるいは γ 位のクロル置換体が生成することは知られているが、³⁾ β-クロル置換体を生成するという著者らの知見は機構の上から興味もたれたので、その生成機構につき検討を加えた。その結果、4AQO と POCl₃ との反応および 4HAQO と POCl₃ との反応による β-クロル体の生成機構はおおの異なる経路で生成したことが推定された。

(1) 4AQO およびその関連化合物と POCl₃ との反応

4AQO と POCl₃ を 98° で 30 分反応させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトで分離し 3-chloro-4-aminoquinoline (2) (25%) 6-chloro-4-aminoquinoline (3) (7%) 8-chloro-4-aminoquinoline (4) (17%) 2,4-dichloroquinoline (5) (trace) および 3,4-dichloroquinoline (6) (trace) を得た (Chart 1)。

2 は 1 を Raney Ni 触媒下の接触還元により得た 3-chloro-4-aminoquinoline の標品と一致することよりその構造を確認した。3, 4 は、元素分析, mass スペクトル, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルより monochloro-4-aminoquinoline と推定され、おのおの別途合成の標品⁴⁾ との比較により、3 は 6-chloro-4-aminoquinoline, 4 は 8-chloro-4-aminoquinoline と確認した。5 も別途合成の標品⁵⁾ と、6 は元素分析および各種スペクトルの解析により 3,4-dichloroquinoline と決定した。以上 4AQO と POCl₃ との反応で 5 種類の化合物が生成することを確認したが、同一の反応で落合ら⁶⁾ が報告している 2-chloro-4-aminoquinoline は確認できなかった。

- 1) Location: 2-2-1, Oshika, Shizuoka; a) Present address: School of Pharmacy, Hokuriku University, 3Ho Kanagawa-Machi, Kanazawa.
- 2) H. Sawanishi, Y. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 23, 2949 (1975).
- 3) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides" Elsevier Publishing Company, Amsterdam London New York, 1967, p. 259; A.R. Katritzky, J.M. Lagowski "Chemistry of the Heterocyclic N-oxides" Academic Press, London and New York, 1971, p 258.
- 4) A.F. Bekhli, *Zh. Obshch Khim*, 28, 1904 (1958).
- 5) 落合英二, 石川正雄, 崔 在蓮, 薬誌, 63, 280 (1943).
- 6) E. Ochiai, A. Ohta, H. Nomura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 5, 310 (1957).

Chart 1

従来, N-oxide のアシル付加体を経由する求核置換反応の中で, 核窒素に対し α 位あるいは γ 位に OH や NH_2 のような活性水素を有する置換基を持つ化合物では, β 位あるいはその共鳴位置で求核置換反応の起こることが知られている.⁷⁾ 浜名ら,^{7a)} はそれらの反応機構は N-oxide のアシル付加体が anhydro 型をとり, アシロキシ基の脱離により生じたナイトレニウムイオンの共鳴体への求核置換反応であろうと推定している. これらの報告, および 4-aminoquinoline (4AQ) と POCl_3 とでは反応は全く進行しないというわれわれの知見をもとに 4AQO と POCl_3 との反応での 2, 3, 4 の生成機構を考えると Chart 2 に示すようなナイトレニウムイオン (7) を経由する機構が推定される. 痕跡程度確認された 5 および 6 の生成機構については明らかではないが, 6 の生成は 8 が水解を受け 9 を生成し 10 がクロル化されたものと考えられる.

Chart 2

7) a) 浜名政和, 舟越和久, 薬誌, **84**, 28 (1964) およびその引用文献; b) M. Hamana, H. Noda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **15**, 474 (1967); c) H. Tanida, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 887 (1959).

Chart 3

次に 4AQO と同様にアシル付加体が anhydro 型を取り得ると考えられる 5-aminoquinoline 1-oxide (12) と POCl_3 との反応を試みたところ (13) (28%) を得た (Chart 3). 13 は、元素分析, mass スペクトルより mono-chloro-5-aminoquinoline と推定され, その NMR スペクトルの解析により 13 は 6-chloro-5-aminoquinoline と決定した. 13 の生成機構は N-oxide 付加体を経由しないクロル化の可能性も否定できないが, 5-aminoquinoline と POCl_3 との反応では反応が進行しないことより考える, 2 と同様に中間に N-oxide 付加体を経て生じたナイトレニウムイオンの共鳴体への求核置換反応として説明できる. 従来, anhydro 型付加体の解裂によって生ずるナイトレニウムイオンを経由する反応⁷⁾では, OH や NH_2 等の活性水素を有する置換基が pyridine 環部に存在する場合の反応のみが知られていたが, われわれの得た知見は benzene 環上で, 環窒素の α 位および γ 位との共鳴位置にこれらの置換基が存在する場合にもこの形式の反応が進行することを示している.

次に置換基の活性水素の影響を検討する目的で 4-methylaminoquinoline 1-oxide (14), 4-dimethylaminoquinoline 1-oxide (15), および 4-morpholinoquinoline 1-oxide (16) の二級, 三級アミンについて同様な POCl_3 との反応を試みた. 14, 15 および 16 は, おおの 4-chloroquinoline 1-oxide と methylamine, dimethylamine および morpholine との反応で合成した. これら化合物と POCl_3 との反応で, それぞれ 3-chloro-4-methylaminoquinoline (17), 8-chloro-4-methylaminoquinoline (18), 3,4-dichloroquinoline, 3-chloro-4-morpholinoquinoline (19), 2-chloro-4-morpholinoquinoline (20) を得たが, これら化合物の構造は, それぞれ元素分析, および各種スペクトルの解析により決定した (Chart 4). これらの二級, 三級アミン誘導体の反応でもいずれも環窒素に対して β 位あるいはその共鳴位置でのクロル置換体を生成した. Chart 1 に示した 4AQO と POCl_3 との反応様式は一級アミンばかりでなく二級アミンでも適用できるものであるが, 三級アミンの誘導体では N-oxide 付加

Chart 4

体が, anhydro 型インモニウム塩を経由して同様に反応が進行したものと推定される. 16 と POCl_3 との反応で通常の反応生成物である α -クロル体 20 が得られたが, これは anhydro 型インモニウム塩の形成能が 16 では低いためであろうと考えられる.

(2) 4HAQO およびその関連化合物と POCl_3 との反応

前報で 4HAQO の希塩酸中での熱分解で 1 が生成することを報告した. また, 4HAQO も活性水素を有する 4AQO の誘導体であるので (1) 章での反応結果より 4AQO と同様な反応が進行することが期待された. そこで 4HAQO と POCl_3 との反応を試みた.

Chart 5

4HAQO を POCl_3 と 85—90° で 30 分反応させ, 生成物をシリカゲルカラムクロマトで分離し, 2 (20%), 6 (2%) および 5 (1%) を得た (Chart 5). 4HAQO から 2 の生成機構については 4HAQO も二級アミンの誘導体であるから Chart 1 に示した様式の機構が考えられるが, 著者らが前報²⁾ で報告したように hydroxyamino 基は POCl_3 のような nucleophilic center を持つ化合物との反応で hydroxylamine-O-ester (構造は明らかではないが 23 と推定される) を生成し, 23 の転位あるいはクロルイオンの求核置換反応による可能性も考えられる. それらの点を検討する目的で 4-hydroxyaminoquinoline (21) および 4-(N-methylhydroxyamino)quinoline (22) と POCl_3 との反応を試みた. 22 は 4-chloroquinoline と N-methylhydroxylamine との反応で合成した. 21, 22 を前記同様の条件で POCl_3 と反応させ, 生成物をシリカゲルカラムクロマトで分離し, β -クロル体 2 (69%) および 17 (9%) をおのおの得た (Chart 6). その反応の結果, これらの hydroxyamino 化合物の反応では N-oxide の存在は必須なものでなく, さらに前述したように 4AQ と POCl_3 との反応では何ら反応の進行が認められないことより hydroxyamino 基と POCl_3 との反応によるものであることが明らかとなつた. これらの hydroxyamino 化合物からの β -クロル体の生成は反応系中に存在する HCl との Bamberger 反応とも考えられたが, 21 と conc. HCl との同一条件での反応で β -クロル体を得られないことによりその可能性は否定される.

Chart 6

以上の結果, 4HAQ から 2 の生成は, 中間に hydroxylamine-O-ester (23) を経てその分子内の転位反応かあるいはナイトレニウムイオン (24) を中間に経たクロルイオンの求核置換反応と推定される (Chart 7).

4HAQO からの 2 の生成機構も hydroxyamino 基が関与した同様な反応と考えられるが, 脱 N-oxide 化がどの段階で起ったかあるいは N-oxide の寄与については明らかではなく現在検討中である.

以上の結果, 4AQO および 4HAQO の POCl_3 との反応での 2 の生成機構はおのおの異なった経路で生成したことが推定された. これらの反応機構は POCl_3 との反応ばかりでなく, アシル化剤や活性アリルハライドなどの他の nucleophilic center を持つ化合物との反応にも適用できると考えられる.

Chart 7

実験の部⁸⁾

4-Aminoquinoline 1-Oxide (4AQO) と POCl₃ との反応 4AQO⁹⁾ (637 mg) を氷冷下 POCl₃ (4 ml) に加え、水浴上 98° で 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ aq. NaOH で弱アルカリ性とした後 CHCl₃ 抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製する。CHCl₃ 流出部より **2**, mp 197° (MeOH-H₂O より再結晶) (173 mg, 25%), **5**, mp 66—67° (trace), **6**, mp 68—69° (179° picrate¹⁰⁾). Anal. Calcd. C₉H₈NCl₂: C, 54.82; H, 2.53; N, 7.11. Found: C, 54.54; H, 2.58; N, 7.07. NMR (in CDCl₃) δ: 8.70 (1H, singlet) 8.13—7.36 (4H, multiplet). UV λ_{max}^{MeOH} mμ (ε): 231 (45900), 311 (3310), 325 (3230) (trace), 2% MeOH in CHCl₃ 流出部より **3**, mp 228—229° (MeOH-H₂O より再結晶) (47 mg 7%) および **4**, mp 192—193° (MeOH-H₂O より再結晶) (121 mg, 17%) を得る。

3-Chloro-4-aminoquinoline (2) の別途合成 3-Chloro-4-aminoquinoline 1-oxide (**1**) (58 mg) を MeOH (52 ml) に溶解し、常法により製した Raney Ni (nikel-aluminum alloy として 100 mg) を加え接触還元する。約 9 ml の H₂ を吸収したところで反応を停止し、触媒をろ過除去後、ろ液を減圧乾固し、残渣を適量の CHCl₃ に溶解させシリカゲルカラムクロマトで分離精製する。CHCl₃ 流出部より **2**, mp 197° (MeOH-H₂O より再結晶). Mass Spectrum *m/e*: 178 (M⁺). Anal. Calcd. C₉H₇N₂Cl: C, 60.67; H, 3.93; N, 15.73. Found: C, 60.22; H, 4.04; N, 15.50. NMR (in CDCl₃) δ: 8.27 (1H, singlet) 8.14—7.25 (4H, multiplet). UV λ_{max}^{MeOH} mμ (ε): 218 (33300) 244 (26100) 316 (7620) を得る (35 mg, 66%).

5-Aminoquinoline 1-oxide (12) の合成 5-nitroquinoline 1-oxide¹¹⁾ (2.5 g) を EtOH (200 ml) に溶解し、5% Pd-C (1 g) を加え接触還元する。3 当量分の H₂ を吸収したところで反応を停止し、触媒をろ過除去後、ろ液を減圧乾固し、残渣を MeOH-AcOEt より再結晶すると **12**, mp 197—199.°¹²⁾ Anal. Calcd. C₉H₈ON₂·H₂O: C, 60.67; H, 5.62; N, 15.73. Found: C, 61.75; H, 5.54; N, 15.69. NMR (in CD₃OD) δ: 8.51 (1H, doublet, *J*=5 cps), 8.19 (1H, doublet, *J*=7 cps), 7.77 (1H, triplet, *J*=7 cps), 7.45 (1H, doublet, *J*=8 cps), 7.25 (1H, double doublet, *J*=8 cps, *J*=5 cps), 6.85 (1H, doublet, *J*=7 cps). UV λ_{max}^{MeOH} mμ (ε): 236 (33500) 266 (13900) 294 (6600) 341 (3880) 395 (5020) を得る (収率 83%).

12 と POCl₃ との反応 **12** (489 mg) を氷冷下 POCl₃ (5 ml) に加え 1 hr 還流する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ、aq. NaOH で中和後 CHCl₃ 抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離する。Benzene 流出部より **13**, mp 111—113° (MeOH-H₂O より再結晶). Anal. Calcd. C₉H₇N₂Cl: C, 60.67; H, 3.93; N, 15.73. Found: C, 60.50; H, 3.92; N, 15.69. NMR (in CDCl₃) δ: 7.98 (1H, doublet, *J*=9 cps), 7.35 (1H, doublet, *J*=5 cps), 7.33 (1H, doublet, *J*=3 cps), 7.13 (1H, doublet, *J*=9 cps), 6.67 (1H, double doublet, *J*=5 cps, *J*=3 cps). UV λ_{max}^{MeOH} mμ (ε): 217 (12200) 262 (22200) 373 (18400) を得る (68 mg, 28%). なお、水層からは未反応の **12** を回収する (249 mg)。

5-Aminoquinoline と POCl₃ との反応 5-Aminoquinoline¹³⁾ (304 mg) を氷冷下 POCl₃ (2 ml) に加え 1 hr

8) 融点は未補正。

9) 落合英二, 内藤武男, 薬誌, **64**, 206 (1944)。10) **6** は A.R. Surrey, R.A. Culter, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2570 (1946) の報告による 3,4-dichloroquinoline のピクラーートの融点に一致する。11) R.W. Gouley, G.W. Moersh, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 303 (1947)。12) 神谷庄造, 薬誌, **81**, 1743 (1961) では mp 198—200° と報告されている。13) L.F. Fieser, E.B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1640 (1940)。

還流する。反応後 POCl_3 を減圧留去し、残渣に氷水少量を加え aq. NaOH で弱アルカリ性とした後減圧乾固する。残渣を CHCl_3 で熱時抽出し、抽出液を無水 Na_2SO_4 で乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より未反応の 5-aminoquinoline を回収する (268 mg, 回収率 88%)。なお、シリカゲルカラムクロマトでの流出物についてのシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) および紫外線吸収 (UV) スペクトルによる検討の結果、13 の生成は認められなかった。

4-Methylaminoquinoline 1-Oxide (14) の合成 4-Chloroquinoline 1-oxide (8 g),¹⁴ methylamine·HCl (14 g) および KOH (13.6 g) をよく混和して封管チューブ 10 本に分注し、各々に MeOH (10 ml) を加えて封管後 60—62° で 4 hr 加熱する。反応後、析出沈殿をろ過除去し、ろ液の溶媒を減圧留去して残渣に H_2O (50 ml) を加えよく攪拌すると 14 の黄色粉末を得る (crude 収量 5.7 g)。塩酸塩とした後 MeOH-AcOEt より再結晶すると 14·HCl, mp 226° (decomp.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{HCl}$: C, 57.14; H, 5.24; N, 13.33. Found: C, 57.30; H, 5.29; N, 13.12. NMR (in CD_3OD) δ : 8.00 (1H, doublet, $J=7$ cps), 8.45—7.25 (4H, multiplet), 6.25 (1H, doublet, $J=7$ cps), 2.90 (3H, singlet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 218 (35700) 236 (13100) 247 (12800) 342 (13900) 354 (14300) を得る。

4-Dimethylaminoquinoline 1-Oxide (15) の合成 4-Chloroquinoline 1-oxide (400 mg) dimethylamine·HCl (699 mg) および KOH (506 mg) を氷冷下 MeOH (10 ml) に加え、封管中 60° で 6 hr 加熱する。反応後、析出沈殿をろ過除去し、ろ液を減圧乾固後 CHCl_3 で熱時抽出し抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製する。1% MeOH in CHCl_3 流出部より 4-chloroquinoline 1-oxide (41 mg) を回収する。3% MeOH in CHCl_3 流出部からは、アメ状の 15 を得る (320 mg)。塩酸塩とした後 MeOH-AcOEt より再結晶すると 15·HCl, mp 181—183°. Mass Spectrum m/e : 188 (M^+). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{HCl}$: C, 58.93; H, 5.80; N, 12.50. Found: C, 59.81; H, 5.85; N, 12.50. NMR (in CD_3OD) δ : 8.50 (1H, doublet, $J=8$ cps), 8.42—7.52 (4H, multiplet), 6.87 (1H, doublet, $J=8$ cps), 3.50 (6H, singlet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 223 (35700) 250 (10800) 369 (13600) を得る。

4-Morpholinoquinoline 1-Oxide (16) の合成 4-Chloroquinoline 1-oxide (800 mg) を MeOH (10 ml) に溶解し、これに morpholine (1550 mg) を加え、水浴上 13 hr 還流する。反応後、反応液を減圧乾固し残渣を MeOH を少量含んだ CHCl_3 で抽出し、抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製する。 CHCl_3 流出部よりアメ状の 16 を得る (915 mg)。塩酸塩とした後 MeOH-benzene より再結晶すると黄色結晶, mp 163°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{HCl}$: C, 58.65; H, 5.64; N, 10.53. Found: C, 58.90; H, 5.62; N, 10.50. NMR (in CD_3OD) δ : 8.61 (1H, doublet, $J=7$ cps), 8.23—7.45 (4H, multiplet), 6.98 (1H, doublet, $J=7$ cps), 3.73 (8H, multiplet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 225 (34300) 365 (12000) を得る。

14 と POCl_3 との反応 14·HCl (249 mg) を POCl_3 (3 ml) に加え 90—95° で 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ aq. NaOH で中和した後減圧乾固する。残渣を 10% MeOH in CHCl_3 で抽出し、抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より 17, mp 136° (MeOH- H_2O より再結晶). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}$: C, 62.50; H, 4.69; N, 14.58. Found: C, 61.98; H, 4.73; N, 14.16. NMR (in CDCl_3) δ : 8.43 (1H, singlet), 8.10—7.17 (4H, multiplet), 5.00 (1H, broad doublet), 3.41 (3H, doublet, $J=7$ cps). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 221 (36700) 248 (23800) 328 (11000) を 43 mg (19%) および 18, mp 248° (MeOH- H_2O より再結晶). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}$: C, 62.50; H, 4.69; N, 14.58. Found: C, 62.08; H, 4.67; N, 14.39. NMR (in CDCl_3 - CD_3OD) δ : 8.29 (1H, doublet, $J=5$ cps), 7.89 (1H, double doublet, $J=7$ cps, $J=1$ cps), 7.67 (1H, double doublet, $J=7$ cps, $J=1$ cps), 7.23 (1H, triplet, $J=7$ cps), 6.36 (1H, doublet, $J=5$ cps), 2.95 (3H, singlet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 220 (36700) 246 (13400) 332 (13800) を 32 mg (14%) 得る。

15 と POCl_3 との反応 15·HCl (316 mg) を氷冷下 POCl_3 (3 ml) に加え 85—90° で 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ aq. NaOH で中和後 CHCl_3 抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より 6, mp 68—69° (179° picrate) を得る (142 mg 51%)。

16 と POCl_3 との反応 16·HCl (299 mg) を氷冷下 POCl_3 (4 ml) に加え、水浴上 90—95° で 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ aq. NaOH で中和後減圧乾固し、残渣を 10% MeOH in CHCl_3 で抽出し、抽出物はシリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より 6 (13 mg 5%), 19, mp 121° (MeOH- H_2O より再結晶). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}$: C, 62.90; H, 5.24; N, 11.29. Found: C, 62.46; H, 5.34; N, 11.26. NMR (in CDCl_3) δ : 7.52 (1H, singlet), 8.12—7.40 (4H, multiplet), 3.87 (4H, multiplet), 3.38 (4H, multiplet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 232 (34400) 325 (5840) を 46 mg (16%) および 20, mp 107—108° (MeOH- H_2O より再結晶). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}$: C, 62.90; H, 5.24; N, 11.29. Found: C, 62.30; H, 5.29; N, 11.14. NMR (in CDCl_3) δ : 7.90—7.32 (4H, multiplet), 6.68 (1H, singlet), 3.93 (4H, multiplet), 3.16 (4H, multiplet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 233 (36400) 314 (9020) を 42 mg (15%) 得る。

4-Hydroxyaminoquinoline 1-Oxide (4HAQO) と POCl_3 との反応 4HAQO¹⁵ (506 mg) を氷冷下 POCl_3 (5 ml) に加え、水浴上 85—90° で 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の氷水中に注ぎ aq. NaOH で弱ア

14) 岡本敏彦, 薬誌, 71, 297 (1951).

15) E. Ochiai, H. Mitarashi, *Ann. Rept ITSUU Lab.*, 13, 19 (1963).

ルカリ性とした後 CHCl_3 抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より **2** (97 mg 20%), **5** (6 mg 1%) および **6** (11 mg 2%) を得る。

4-Hydroxyaminoquinoline (21) と POCl_3 との反応 **21**·HCl¹⁶⁾ (502 mg) を POCl_3 (25 ml) に懸濁し、90—95° の水浴上で溶解するまで (約 2.5 hr) 加熱する。反応後、反応液を少量の水水中に注ぎ aq. NaOH で弱アルカリ性にとすると **2** が析出する (301 mg)。2 をろ取後、ろ液を CHCl_3 抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離すると CHCl_3 流出部より **2** (12 mg, **2** の総収率 69%), 5% MeOH in CHCl_3 流出部より 4-aminoquinoline,⁹⁾ mp 153—154° (26 mg 7%) を得る。

4-(N-Methylhydroxyamino)quinoline (22) の合成 N-Methylhydroxylamine·HCl (3.36 g) を MeOH (20 ml) に溶解し、無水 K_2CO_3 飽和 MeOH で中和後、析出する無機塩をろ過除去し、室温で攪拌下 4-chloroquinoline (0.32 g) の MeOH (30 ml) 溶液を 5 hr かけて滴加する。滴加終了後、更に 1 hr 攪拌した後、約半量まで濃縮し、析出する無機塩をろ過除去し、更に濃縮して放置すると **22**·HCl (305 mg) を得る。MeOH-AcOEt より再結晶すると mp 200—201° (decomp.). Mass Spectrum m/e : 174 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2\cdot\text{HCl}$: C, 57.14; H, 5.24; N, 13.33. Found: C, 56.93; H, 5.27; N, 13.35. NMR (in CD_3OD) δ : 9.05 (1H, doublet, $J=9$ cps), 8.28 (1H, doublet, $J=7$ cps), 7.95—7.55 (4H, multiplet), 6.81 (1H, doublet, $J=7$ cps), 3.88 (3H, singlet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (ϵ): 220 (33400) 243 (15000) 340 (16200) 353 (16800) を得る。

22 と POCl_3 との反応 **22**·HCl (251 mg) を POCl_3 (5 ml) に懸濁し、水浴上、95° で加熱溶解後、更に 30 min 加熱する。反応後、反応液を少量の水水中に注ぎ aq. NaOH で中和後 CHCl_3 抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離する。 CHCl_3 流出部より **17** (19 mg 9%), 2% MeOH in CHCl_3 流出部より **22** (9 mg) 5% MeOH in CHCl_3 流出部より 4-methylaminoquinoline (30 mg 16%) および 4-aminoquinoline (50 mg 30%) を得る。

4-Methylaminoquinoline の別途合成 **14** (676 mg) を MeOH (30 ml) に溶解し、これに Raney Ni (nickel-aluminum alloy として 300 mg) を加え接触還元する。1 当量の H_2 を吸収した時点で反応を停止し、触媒をろ過除去後、ろ液を減圧乾固すると 4-methylamino quinoline (540 mg 88%) を得る。MeOH-AcOEt より再結晶すると mp 222—223°. Mass Spectrum m/e : 158 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 75.95; H, 6.33; N, 17.72. Found: C, 74.24; H, 6.28; N, 17.32. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (ϵ): 216 (33200) 234 (14500) 241 (13800) 326 (12000) を得る。

4-Aminoquinoline と POCl_3 との反応 4-Aminoquinoline (208 mg) を POCl_3 (5 ml) に溶解し 2 hr 還流する。反応後、反応液を少量の水水中に注ぎ aq. NaOH で弱アルカリ性とした後 CHCl_3 抽出する。抽出物のシリカゲル TLC では 4-aminoquinoline 以外の生成物のスポットは認められない。また、シリカゲルカラムクロマトで分離しても 4-aminoquinoline を回収するのみである (180 mg 87%)。

21 の Conc. HCl 中での反応 **21**·HCl (381 mg) を conc. HCl (5 ml) に加え、封管中 90° 1 hr 加熱する。反応後、析出する沈殿をろ取すると **21**·HCl (127 mg) を回収する。ろ液は 12N NaOH で中和後減圧乾固し、残渣を CHCl_3 で抽出し抽出物をシリカゲルカラムクロマトで分離を行なったが **2** の生成は認められない。さらに CHCl_3 不溶の残渣を MeOH 抽出し、抽出物を Sephadex LH-20 カラムクロマトで分離を行なうと **21** (127 mg) を回収する (未反応の **21** の総回収率 74%)。

謝辞 本研究に際し、終始御熱心な御指導を賜った静岡薬科大学 小菅卓夫教授 全田浩助教授 横田正実講師に深謝致します。また mass スペクトルおよび元素分析を測定していただいた静岡薬科大学総合分析センターの諸氏に感謝致します。

16) 浜名政和, 舟越和久, 薬誌, 84, 42 (1964).