含窒素芳香族複素環 N-オキシドに対する酸クロリドおよびシアン化物の
反応 (第 3 報¹⁾) Quinoline N-Oxide に対するスルホン酸
クロリドおよびシアン化カリウムの反応について

林 英作, 島田典招
静岡薬科大学²⁾

The Reaction of Heteroaromatic N-Oxide with Acid Chloride and
Cyanide. III.¹⁾ On the Reaction of Quinoline N-Oxides
with Sulfonic Acid Chloride and Potassium Cyanide

EISAKU HAYASHI and NORIAKI SHIMADA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received October 7, 1976)

The reaction of quinoline 1-oxide (I) with both methanesulfonyl chloride (S) and potassium cyanide in a mixture of acetone-water gave 2-(methylsulfonyl)quinoline (II) containing a small proportion of 4-(methylsulfonyl)quinoline (III). As a result of the application of this reaction to other 16 kinds of substituted quinoline 1-oxides, it was proved that in all cases a $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -group was introduced into the 2 or 4 position (when the 2 position was substituted) accompanied with the elimination of an oxygen atom from $\text{N}\rightarrow\text{O}$ group. The introduction of sulfonyl group into the 2 or 4 position was confirmed by reacting I or 2-phenylquinoline 1-oxide (I_2) with S, ethane-(Sa), benzene-(Sb) or *p*-toluene-(Sc)-sulfonyl chlorides. In particular, the reaction of I_2 was ascertained to produce a trace amount of 3-sulfonyl substituted compound. In this reaction step, sulfonyl chloride was first reacted with potassium cyanide to give sulfonyl cyanide, which was assumed to take part in the next step according to the following two pathways (Chart 3).

(1) The reaction proceeds by nucleophilic attack of oxygen in $\text{N}\rightarrow\text{O}$ group on the carbon in $-\text{SO}_2\text{-C}\equiv\text{N}$.

(2) The sulfinic acid is first produced by an attack of CN^- on the carbon in $-\text{SO}_2\text{-C}\equiv\text{N}$ and the reaction further proceeds. These assumptions were confirmed on the basis of the facts below. (A) In the reaction of *p*-toluenesulfonyl cyanide (Sc') with I or I_2 , *p*-tolylsulfonyl group is introduced into the 2 or 4 position. (B) Similar derivatives can be synthesized in good yield by the action of Sc and sodium *p*-toluenesulfonate (Sc'') on I or I_2 . In case of I_2 , the reaction (B) afforded 3-substituted compound while the reaction (A) did not. However, when Sc'' was added in the reaction (A), 3-substituted compound was also obtainable.

Consequently it may be considered that this reaction proceeds mainly according to the pathway (2) accompanied with the simultaneous reaction of (1). The synthesis of 3-substituted compound will be reported in the other paper.

Keywords—quinoline 1-oxides; sulfonyl chloride; cyanide ion; deoxido-sulfonylation; 2- or 4-sulfonylquinolines; reaction mechanism; sulfonyl cyanide

Quinoline (A) に酸クロリドとシアン化カリウムを作用させると 1-acyl-1,2-dihydro-2-quinolinecarbonitrile (A_1), いわゆる Reissert 化合物を生成する (Reissert 反応).³⁾ この反応の適用を N-oxide に拡張し, quinoline 1-oxide (I) に benzoyl chloride とシアン化カリウムを作用させると, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ 基の酸素の脱離を伴って 2 位に

1) 第 2 報: 林 英作, 宮下 晶, 薬誌, 97, 211 (1977).

2) Location: 2-2-1 Oshika, Shizuoka-shi, 422, Japan.

3) a) W.E.McEwen, R.L.Cobb, *Chem. Rev.*, 55, 511 (1955); b) F.D. Popp, "Advances in Heterocyclic Chemistry" Academic Press, London, 1968, Vol. 9, p. 1.

Chart 1

-CN が導入されて 2-quinolinecarbonitrile (IV) を生成する (Reissert-Henze 反応).⁴⁾ この反応は 2 位以外に各種の置換基のある quinoline 1-oxide から対応する IV の誘導体の合成法として利用されるし、また他の環系の N-oxide についても適用されて環窒素の α 位炭素に -CN 基の導入することが報告されている.⁵⁾

これまで報告されている本反応に用いられている酸クロリドはおおむね benzoyl chloride であって、他の酸クロリドを用いた報告例としては浜名ら⁶⁾ が *p*-toluenesulfonyl chloride を用い I, isoquinoline 2-oxide, pyridine 1-oxide およびそれらのいくつかの誘導体に対して反応を試みて対応する nitrile が生成すること、また反応条件によっては carbostyryl, isocarbostyryl のような生成物が得られることが報告されている。われわれは酸クロリドとして methanesulfonyl chloride を用いて I について反応を試みたところ、予期に反して IV は全く得られず、主として 2-(methanesulfonyl)quinoline (II) と carbostyryl (V) が得られ、少量の 4-(methanesulfonyl)quinoline (III) も生成するという事実を見出した。この事実の発見を一つの端緒として種々の I の誘導体についてスルホン酸クロリドとシアン化カリウムの反応の検討を行なった。

1) 溶媒の選択

Quinoline 1-oxide (I) (500 mg) を溶媒 (10 ml) に溶し、シアン化カリウム水溶液 (KCN 320 mg, H₂O 4 ml) を加え、室温で攪拌しながら methanesulfonyl chloride (S) (0.6 ml) を少しずつ加えて反応を行ない、1 hr 後に処理して Table I. のような結果が得られた。Table I から観察されるように水と均一相をつくらないクロロホルムを溶媒として用いると主生成物は 2-(methanesulfonyloxy)quinoline (VI) であって、2-(methanesulfonyl)-quinoline (II) は副生成物であるから、これは反応溶媒として適当ではない。クロロホルム以外は水と混合し得る溶媒であるが、メタノールの場合にはメタノール自身が試薬として働いて 2-methoxyquinoline (VII) が主として生成し、エタノールでも 2-ethoxyquinoline (VIII) が生成するので、アルコール類も適当な反応溶媒ではない。結局 II を含む生成物の収率合計はアセトンを用いた場合が最も高いので、アセトンを最も適当な溶媒と考え、以下本反応の検討はすべてアセトンを用いて行った。なおいずれの場合にも carbostyryl (V) が必ず生成するが、水だけを溶媒に用いると V の生成は定量的である。またアセトンを用いた場合には II, V 以外に少量の 4-(methanesulfonyl)quinoline (III) が、テトラヒドロフランあるいはジオキサンを用いた場合には微量の 2-quinolinecarbonitrile (IV) も捕捉されている。

2) 置換基のある Quinoline 1-Oxide について

I 以外の N-oxide においても同様の反応が行なわれるであろうことを確認する目的で次の 16 種について検討

4) M. Henze, *Ber.*, **69**, 1566 (1936).

5) a) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides," Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967, p. 269;

b) A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, London, 1971, p. 300.

6) 浜名政和, 松本哲雄, 薬誌, **91**, 269 (1971).

TABLE I. Reactions of Quinoline 1-Oxide with Methanesulfonyl Chloride in the Presence of Potassium Cyanide

Solvent	Products (yield %)					Recovered (%)
	Others	
Chloroform	6	—	—	12	VI 50	trace
Methanol	—	—	—	13	VII 80	trace
Ethanol	25	—	—	24	VIII 16	—
Acetone	45	2	—	39	—	—
Tetrahydrofuran	27	—	1	24	—	—
Dioxan	28	—	trace	21	—	—
Water	—	—	—	quant.	—	—

VI: VI: VIII:

TABLE II. Substituted Quinoline 1-Oxides

R-		mp (°C)	Appearance
2-CH ₃	I ₁ ⁷⁾	75—78	colorless prisms
2-Ph	I ₂ ⁸⁾	140—141	pale yellow prisms
2-Ph, 3-CH ₃	I ₃ ⁹⁾	166—166.5	colorless needles
2-CN	I ₄ ¹⁶⁾	168—169	pale yellow needles
3-Br	I ₅ ¹⁰⁾	101—102	colorless prisms
3-CN	I ₆ ¹⁷⁾	171—172	pale yellow needles
4-OCH ₃	I ₇ ¹¹⁾	53—56	pale yellow prisms
4-CH ₃	I ₈ ¹²⁾	67—68	pale yellow needles
4-Cl	I ₉ ¹³⁾	134—135	pale yellow needles
4-CN	I ₁₀ ¹⁸⁾	189—190	pale yellow needles
6-OCH ₃	I ₁₁ ¹²⁾	74—76	colorless needles
6-Cl	I ₁₂ ¹³⁾	126—127	colorless needles
6-Br	I ₁₃ ¹³⁾	131—133	pale yellow needles
6-CN	I ₁₄ ¹⁷⁾	201—202	pale yellow needles
6-NO ₂	I ₁₅ ¹⁴⁾	216—217	yellow needles
7-Cl	I ₁₆ ¹⁵⁾	126—127	colorless needles

Ph=phenyl

を行なった; 2-methyl-(I₁),⁷⁾ 2-phenyl-(I₂),⁸⁾ 3-methyl-2-phenyl-(I₃),⁹⁾ 3-bromo-(I₅),¹⁰⁾ 4-methoxy-(I₇),¹¹⁾ 4-7) 加藤鉄三, 山中 宏, 引地 学, 薬誌, **85**, 331 (1965).8) 浜名政和, 清水和子, 薬誌, **86**, 59 (1966).9) A. Risalti, *Ricerca Sci.*, **26**, 2512 (1956) [*C.A.*, **52**, 10080 d (1958)].10) J.G. Murray, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **19**, 2008 (1954).11) E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, **18**, 534 (1953).

methyl-(I₈),¹²⁾ 4-chloro-(I₉),¹¹⁾ 6-methoxy-(I₁₁),¹²⁾ 6-chloro-(I₁₂),¹³⁾ 6-bromo-(I₁₃),¹³⁾ 6-nitro-(I₁₅),¹⁴⁾ 7-chloro-quinoline 1-oxide (I₁₆)¹⁵⁾ および 2-(I₄),¹⁶⁾ 3-(I₆),¹⁷⁾ 4-(I₁₀),¹⁸⁾ 6-quinolinecarbonitrile 1-oxide (I₁₄),¹⁷⁾ I₁₅ を除いてすべて I の場合と同様に溶媒としてアセトンを用いて反応を試みた。I₁₅ はアセトンに対する溶解度が低いのでクロロホルムを用いた。I₄, I₆, I₁₀, I₁₄ についてはクロロホルムも用いて反応を試みた。その結果は Table III のとおりである。I₁₋₄ の場合には 2 位にすでに置換基があるので 4-methylsulfonyl 置換体 (III_x) を生成するが、その収率は一律ではない。carbostyryl に対応する 4(1*H*)-quinolinone 誘導体 (IX_x) の生成が I₁, I₂ の場合に見られるが微量である。I_x の脱酸素化体 (I'_x) が得られるのは 2 位に置換基がある場合の一つの傾向のように

TABLE III. Reactions of Substituted Quinoline 1-Oxides with Methanesulfonyl Chloride in the Presence of Potassium Cyanide in Acetone-Water

		Product (yield %)										Others	Recovered (%)
R-
	I _x	II _x	III _x	V _x	IX _x	I' _x							
H-	I	II	45	III	2	V	39	—	—	—	—	—	
2-CH ₃	I ₁	—	—	III ₁	18	—	—	IX ₁	3	I' ₁	17	—	
2-Ph	I ₂	—	—	III ₂	53	—	—	IX ₂	1	—	—	—	
2-Ph, 3-CH ₃	I ₃	—	—	III ₃	11	—	—	—	—	I' ₃	19	X ₃ 33	
2-CN	I ₄	—	—	III ₄	trace	—	—	—	—	I' ₄ (=IV)	8	X ₄ 2 53	
	I ₄ ^(a)	—	—	III ₄	1	—	—	—	—	I' ₄ (=IV)	1	X ₄ 2 77	
3-Br	I ₅	II ₅	46	—	—	V ₅	20	—	—	—	—	—	
3-CN	I ₆	II ₆	15	—	—	V ₆	36	—	—	I' ₆	18	—	
	I ₆ ^(a)	II ₆	23	—	—	V ₆	8	—	—	I' ₆	9	—	
4-OCH ₃	I ₇	II ₇	40	—	—	V ₇	25	—	—	—	—	—	
4-CH ₃	I ₈	II ₈	41	—	—	V ₈	46	—	—	—	—	—	
4-Cl	I ₉	II ₉	32	—	—	V ₉	42	—	—	—	—	—	
4-CN	I ₁₀	II ₁₀	13	—	—	V ₁₀	45	—	—	—	—	20	
	I ₁₀ ^(a)	II ₁₀	19	—	—	V ₁₀	9	—	—	—	—	20	
6-OCH ₃	I ₁₁	II ₁₁	37	III ₁₁	3	V ₁₁	23	—	—	—	XI	3	
6-Cl	I ₁₂	II ₁₂	42	III ₁₂	1	V ₁₂	33	—	—	—	—	—	
6-Br	I ₁₃	II ₁₃	39	—	—	V ₁₃	26	—	—	—	—	—	
6-CN	I ₁₄	II ₁₄	31	—	—	V ₁₄	49	—	—	—	—	—	
	I ₁₄ ^(a)	II ₁₄	16	—	—	V ₁₄	2	—	—	—	—	—	
6-NO ₂	I ₁₅ ^(a)	II ₁₅	11	—	—	V ₁₅	28	—	—	—	—	12	
7-Cl	I ₁₆	II ₁₆	31	—	—	V ₁₆	44	—	—	—	—	—	

a) carried out in chloroform-water

-R: 2-Ph, 3-CH₃: X₃
2-CN: X₄

12) 落合英二, 石川正雄, 崔 在連, 薬誌, 65 甲, 72 (1945).

13) 内藤武男, 薬誌, 68 甲, 209 (1948).

14) E. Ochiai, C. Kaneko, I. Shimada, Y. Murata, T. Kosuge, S. Miyashita, C. Kawasaki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 8, 126 (1960).

15) 吉田信一郎, 薬誌, 66 甲, 60 (1946).

16) 高橋西蔵, 濱田喜樹, 薬誌, 75, 1434 (1955).

17) 林 英作, 島田典招, 薬誌, 97, 123 (1977).

18) 浜田喜樹, 薬誌, 79, 908 (1959).

TABLE IV. 2-(Methylsulfonyl)quinolines

R- II _x	mp (°C)	Appearance ^{a)}	Formula	Analysis (%)			Mass Spectrum <i>m/e</i> : M ⁺	
				Calcd. (Found)				
				C	H	N		
H-	II	99—100 ^{d)}	A	C ₁₀ H ₉ O ₂ NS	57.95 (57.8)	4.38 (4.3)	6.76 (6.7)	207
3-Br	II ₅	156—157	B	C ₁₀ H ₈ O ₂ NBrS	41.97 (42.1)	2.82 (2.9)	4.89 (4.9)	286
3-CN	II ₆	225—227	A	C ₁₁ H ₈ O ₂ N ₂ S	56.89 (56.9)	3.47 (3.4)	12.06 (11.7)	232
4-OCH ₃	II ₇	146—147	C	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ NS	55.68 (56.2)	4.67 (4.7)	5.90 (5.8)	237
4-CH ₃	II ₈	100—101	B	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NS	59.71 (60.4)	5.01 (5.3)	6.33 (5.9)	221
4-Cl	II ₉	123—124	A	C ₁₀ H ₈ O ₂ NCIS	49.69 (50.0)	3.34 (3.4)	5.80 (5.7)	241
4-CN	II ₁₀	172—173	A	C ₁₁ H ₈ O ₂ N ₂ S	56.89 (56.9)	3.47 (3.5)	12.06 (11.8)	232
6-OCH ₃	II ₁₁	115—116	A	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ NS	55.68 (55.7)	4.67 (4.7)	5.90 (5.7)	237
6-Cl	II ₁₂	151—152	A	C ₁₀ H ₈ O ₂ NCIS	49.69 (50.0)	3.34 (3.5)	5.80 (5.7)	241
6-Br	II ₁₃	146—147	A	C ₁₀ H ₈ O ₂ NBrS	41.97 (42.0)	2.82 (2.9)	4.89 (4.9)	286
6-CN	II ₁₄	159—160	A	C ₁₁ H ₈ O ₂ N ₂ S	56.89 (56.8)	3.47 (3.5)	12.06 (11.9)	232
6-NO ₂	II ₁₅	197—198	A	C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₂ S	47.62 (47.8)	3.20 (3.3)	11.11 (10.9)	252
7-Cl	II ₁₆	162—163	C	C ₁₀ H ₈ O ₂ NCIS	49.69 (49.9)	3.34 (3.5)	5.80 (5.8)	241

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu^b$ (log ϵ)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}		NMR (CDCl ₃) τ^c		
						-SO ₂ -	others	-SO ₂ - CH ₃	Quinoline-ring protons	Others
II						1140, 1295		6.70 3H,s	1.58—2.48 6H, m	
II ₅	241*	245	276	319	331	1130, 1305		6.47 3H,s	1.56 1H,s(C ⁴ -H)	1.82—2.42 4H,m
II ₆	212	245	303*	315*	329*	1143, 1318	2235 (-CN)	6.53 3H,s	1.27 1H,s(C ⁴ -H)	1.68—2.20 4H,m
II ₇	231	289	318			1135, 1300		6.67 3H,s	2.62 1H,s(C ³ -H)	1.75—2.51 4H,m
II ₈	233	286	320			1135, 1310		6.66 3H,s	1.79—2.42 5H,m	5.90 3H,s(-OCH ₃) 7.20 3H,s(-CH ₃)
II ₉	235	295				1155, 1313		6.68 3H,s	1.93 1H,s(C ³ -H)	1.70—2.46 4H,m
II ₁₀	245	320	332			1140, 1320	2240 (-CN)	6.64 3H,s	1.72 1H,s(C ³ -H)	1.70—2.25 4H,m
II ₁₁	247	292*	324*	333		1135, 1300		6.70 3H,s	1.72—2.98 5H,m	6.09 3H,s(-OCH ₃)
II ₁₂	236*	239	287	297	310 329	1160, 1310		6.70 3H,s	1.70—2.50 5H,m	
II ₁₃	240	289	297	311	325	1157, 1305		6.66 3H,s	1.68—2.36 5H,m	
II ₁₄	237*	240	281	317	331	1130, 1320	2230 (-CN)	6.61 3H,s	1.47—2.20 5H,m	
II ₁₅	214	253	287			1125, 1310	1345, 1525 (-NO ₂)	6.63 3H,s	1.22—2.03 5H,m	
II ₁₆	234*	237	275	317	328	1105, 1308		6.74 3H,s	1.74—2.72 5H,m	

a) A: colorless needles; B: colorless plates; C: colorless scales; D: colorless prisms. Solvent of recrystn=MeOH

b) *: shoulder c) s=singlet, m=multiplet d) E. Hayashi, T. Saito, *Yakugaku Zasshi*, **89**, 74 (1969)

見られる。I₅₋₁₆ については I₄ も含め -CN, -NO₂ のような電子吸引性置換基は methylsulfonyl 基導入の障害になる傾向が認められる。2-Methylsulfonyl 置換体 (II_x) と carbostyryl 誘導体 (V_x) の収率, 生成比率は個々については若干の相違はみられるが, 傾向としては I の場合とほぼ同様と認められる。2 位に置換基がない場合で

TABLE V. 4-(Methylsulfonyl)quinolines

		mp (°C)	Appearance ^{a)}	Formula	Analysis (%)			Mass Spectrum <i>m/e</i> : M ⁺	UV λ ^{EtOH} _{max} mμ ^{c)} (log ε)			
R	III _x				Calcd. (Found)	C	H					
-H	III	142—144 ^{b)}	A	C ₁₀ H ₉ O ₂ NS	57.95 (58.0)	4.38 (4.4)	6.76 (6.7)	207				
2-CH ₃	III ₁	144—146	D	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NS	59.71 (59.8)	5.01 (5.1)	6.33 (6.0)	221	237 (4.41)	241 (4.41)	314 (3.65)	326 (3.65)
2-Ph	III ₂	155.5—156	A	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ NS	67.82 (68.0)	4.62 (4.8)	4.94 (4.6)	283	267 (4.47)	337 (3.92)		
2-Ph, 3-CH ₃	III ₃	151—153	A	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ NS	68.66 (68.8)	5.08 (5.2)	4.71 (4.7)	297	244 (4.43)	325* (3.72)	333 (3.74)	
2-CN	III ₄	184—185	A	C ₁₁ H ₈ O ₂ NS	56.89 (56.8)	3.47 (3.5)	12.06 (12.1)	232	247 (4.21)	320 (3.31)		
6-OCH ₃	III ₁₁	178.5—179.5	B	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ NS	55.68 (55.7)	4.67 (4.7)	5.90 (5.6)	237	247 (4.25)	290 (3.19)	345 (3.69)	
6-Cl	III ₁₂	165—166	A	C ₁₀ H ₈ O ₂ NCIS	49.69 (49.6)	3.34 (3.3)	5.80 (6.1)	241	237 (4.44)	241* (4.40)	319 (3.66)	331 (3.67)

III _x	IR ν ^{KBr} _{max} cm ⁻¹		NMR (CDCl ₃) τ						
	-SO ₂ -	Others	-SO ₂ -CH ₃	Quinoline-ring protons			Others		
III	1135, 1310		6.77 3H,s	0.94 1H,d, J _{2,3} = 4cps (C ² -H)	1.99 1H,d (C ³ -H)	1.42 1H,m (C ⁵ -H)	1.68— 2.36 3H,m		
III ₁	1135, 1310		6.80 3H,s	2.07 1H,s (C ³ -H)	1.48 1H,m (C ⁵ -H)	1.77 3H,m		7.18 3H,s (-CH ₃)	
III ₂	1140, 1312		6.81 3H,s	1.54 1H,s (C ³ -H)	1.48 1H,m (C ⁵ -H)	1.70— 2.63 8H,m (C ⁶ ,7,8- H,-Ph)			
III ₃	1145, 1300		6.80 3H,s	1.18 1H,m (C ⁵ -H)	1.82— 2.60 3H,m			2.59 5H,s (-Ph)	7.26 3H,s (-CH ₃)
III ₄	1140, 1320	2240 (-CN)							
III ₁₁	1135, 1308		6.83 3H,s	1.14 1H,d, J _{2,3} = 4cps (C ² -H).	2.05 1H,d (C ³ -H).	2.13 1H,d, J _{5,7} =2.4 cps (C ⁵ -H)	2.62 1H,q, J _{7,8} =8.3 cps (C ⁷ -H)	1.93 1H,d (C ⁸ -H)	6.06 3H,s (-OCH ₃)
III ₁₂	1130, 1310		6.76 3H,s	0.88 1H,d, J _{2,3} = 4cps (C ² -H).	1.94 1H,d (C ³ -H).	1.34 1H,d, J _{5,7} = 2cps (C ⁵ -H).	2.26 1H,q, J _{7,8} = 9cps (C ⁷ -H).	1.83 1H,d (C ⁸ -H)	

a) A: colorless needles; B: colorless plates; D: colorless prisms. Solvent of recrystn=MeOH

b) G.B.Barlin, W.V. Brown, *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 736.

c) *: shoulder

III_x が捕捉されたのは I₁₁, I₁₂ についてだけで, III₁₁, III₁₂ の生成は低収率であった. N-oxide に酸クロリドを作用させると N→O 基の酸素の脱離を伴って環窒素の α 位あるいは γ 位の環炭素に塩素が導入されるが, X₃, X₄, XI はこの反応に対応する生成物であって, X₃ の収率がかなり高く, I₃ の場合の主生成物であることは他の場合に比較して異なる傾向を示すものである.

(3) Ethane-, Benzene- および *p*-Toluene-sulfonyl Chloride について

S 以外のスルホン酸クロリドとして ethane-(Sa), benzene-(Sb) および *p*-toluene-sulfonyl chloride(Sc) を用いて, I について S の場合と同様の条件下で反応を試みた. その結果は Table VIII のとおりである. この結果から特に注目されるのは Sa, Sc の場合, 微量ながら 3-sulfonyl 置換体 (XII_x) が捕捉されていることである. また Sb, Sc のような arenesulfonyl chloride の場合には S, Sa のような alkanesulfonyl chloride の場合に比較して 2-sulfonyl 置換体 (II_x) の生成量が低下する一方 IV が生成していることも注目される. Sc については浜名ら⁶⁾ がエタノール中, -10° でシアン化カリウムとともに I に反応させ, IV を 61% の収率で得ており, 反応条件の相違により反応方向の異なることが認められる.

TABLE VI. Carbostyryls

mp (°C)	Ap- pear- ance ^{a)}	Formula	Analysis (%)			IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	
R-	V _x				Calcd. (Found)	C	H	N	-N-C- H O
H-	V	198—199 ¹⁹⁾	A	C ₉ H ₇ ON				2800—3100, 1640—1670	
3-Br	V ₅	256—258 ^{b)}	A	C ₉ H ₆ ONBr	48.25 (47.8)	2.70 2.8	6.25 6.2	2800—3200, 1670	
3-CN	V ₆	314 ^{c)} (decomp.)	E	C ₁₀ H ₆ ON ₂	70.58 (70.2)	3.55 3.7	16.46 16.3	2800—3000, 1675	2240 (-CN)
4-OCH ₃	V ₇	254—255 ^{d)}	A	C ₁₀ H ₉ O ₂ N	68.56 (68.5)	5.18 5.3	8.00 7.8	2800—3200, 1670	
4-CH ₃	V ₈	221—222 ^{e)}	A	C ₁₀ H ₉ ON	75.45 (75.2)	5.70 5.8	8.80 8.6	2700—3200, 1650	
4-Cl	V ₉	245—246 ^{f)}	A	C ₉ H ₆ ONCl	60.19 (60.5)	3.37 3.6	7.80 7.8	2800—3200, 1675	
4-CN	V ₁₀	290—291 ^{g)}	A	C ₁₀ H ₆ ON ₂	70.58 (70.3)	3.55 3.5	16.46 16.3	2700—3000, 1672	2240 (-CN)
6-OCH ₃	V ₁₁	217—218 ^{h)}	A	C ₁₀ H ₉ O ₂ N	68.56 (68.4)	5.18 5.2	8.00 7.9	2800—3100, 1680	
6-Cl	V ₁₂	261—263 ²⁰⁾	A	C ₉ H ₆ ONCl	60.19 (60.1)	3.37 3.6	7.80 7.8	2800—3200, 1700	
6-Br	V ₁₃	264—265 ^{b)}	C	C ₉ H ₆ ONBr	48.25 (48.2)	2.70 2.8	6.25 6.2	2700—3100, 1690	
6-CN	V ₁₄	>310 ¹⁷⁾	A	C ₁₀ H ₆ ON ₂	70.58 (70.1)	3.55 3.6	16.46 16.2	2800—3200, 1695	2232 (-CN)
6-NO ₂	V ₁₅	274—276 ⁱ⁾	A	C ₉ H ₆ O ₃ N ₂	56.84 (56.6)	3.18 3.1	14.73 14.5	2800—3200, 1680	1355, 1543 (-NO ₂)
6-Cl	V ₁₆	287—288 ^{j)}	C	C ₉ H ₆ ONCl	60.19 (59.9)	3.37 3.5	7.80 7.8	2800—3200, 1720	

a) A: colorless needles, B: colorless plates, C: colorless scales, D: colorless prisms, E: yellow needles. Solvent of recrystn = MeOH

b) Beilstein, 21, 80.

c) H. Junek, *Monatsh.*, **94**, 890 (1963).

d) R. M. Acheson, R. G. Bolton, I. Hunter, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1067.

e) Beilstein, 21, 107.

f) R. J. Rowlett, R. E. Lutz, *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 1288 (1946).

g) H. U. Daeniker, J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2148 (1958).

h) M. Hamana, I. Kumadaki, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 1090 (1966).

i) Beilstein, 21, 81.

j) R. E. Lutz, G. Ashburn, R. J. Rowlett, *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 1322 (1946).

19) a) 落合英二, 横川哲夫, 薬誌, **75**, 213 (1955); b) 吉川利善, 薬誌, **81**, 1601 (1961).

20) G. B. Bachmann, D. E. Cooper, *J. Org. Chem.*, **9**, 302 (1944).

TABLE VII. Other Reaction Products

mp (°C)	Appearance ^{a)} (Solvent of Recrystn ^{b)})	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹
2-CN	IV	93—94 ^{d)}	A (p)	2240 (-CN)
2-O-SO ₂ -CH ₃	VI ^{e)}	126—126.5	C (m)	1175, 1375 (-O-SO ₂ -)
2-O-CH ₃	VII	170—171 ^{d,e)}	E (m)	
2-O-C ₂ H ₅	VIII	146—147 ^{d,e)}	E (m)	
2-CH ₃ , 4-OH	IX ₁	232—234 ^{f)}	A (m)	2800—3100 (>NH), 1660 (>C=O)
2-Ph, 4-OH	IX ₂	252—254 ^{g)}	E (m)	2800—3200 (>NH), 1640 (>C=O)
2-Ph, 3-CH ₃ ,4-Cl	X ₃	88—89 ^{g)}	D (p)	
2-CN, 4-Cl	X ₄	104—105 ^{h)}	A (m)	2240 (-CN)
2-Cl, 6-O-CH ₃	XI	106.5—107.5 ⁱ⁾	A (p)	
2-CH ₃	I' ₁	193—194 ^{d,j)}	E (m)	
2-Ph, 3-CH ₃	I' ₃	201—202 ^{d,k)}	E (m)	
3-CN	I' ₆	106—107 ^{l)}	A (p)	2240 (-CN)

a) A: colorless needles, C: colorless scales, D: colorless prisms, E: yellow needles.

b) m: methanol, p: petroleum benzine

c) Anal. Calcd. C₁₀H₇O₂NS: C, 53.80; H, 4.06; N, 6.28. Found: C, 54.1; H, 4.0; N, 6.3. Mass Spectrum m/e : 223 (M⁺). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 229 (4.54), 269 (3.64), 275^s (3.62), 294 (3.33), 301 (3.45), 307 (3.43), 314 (3.59), 328 (3.32), 340^s (3.16). NMR (CDCl₃) τ : 6.45 (3H, s, -CH₃), 2.92 (1H, d, $J_{3,4}$ =8 cps, C³-H), 1.87 (1H, d, C⁴-H), 2.00—2.61 (4H, m, others). d) picrate e) Beilstein, 21 I, 219. f) L.Limpach, *Ber.*, 65, 969 (1931). g) H. John, *J. prakt. Chem.*, 131, 309 (1931).

h) E. Ochiai, I. Nakayawa, *Yakugaku Zasshi*, 65 A (9,10), 7 (1945). i) See Table VI foot note h). j) Beilstein, 20, 388.

k) Beilstein, 20, 487. l) H. Gilman, S. M. Spatz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 63, 1557 (1941).

TABLE VIII. Reactions of Quinoline 1-Oxide with Alkane- or Arenesulfonyl Chloride in the Presence of Potassium Cyanide in Acetone-Water

R-SO ₂ -Cl		Product (yield %)					Recovered (%)	
R-	S _x	II _x	XII _x	III _x	IV	V		
CH ₃ -	S	II	45	—	III	2	39	—
C ₂ H ₅ -	S _a	II _a	36	XII _a	1	III _a	2	16
S _b	II _b	12	—	—	—	13	27
CH ₃ -	S _c	II _c	12	XII _c	1	—	21	8
								19

さきに記したように I₂ の場合にはほかに比較して III₂ の収率が高かったので、I₂ についてはさらに S_a, S_b, S_c を用いて反応を試みた。その結果は Table IX のとおりである。この結果から特に注目されることは 4-sulfonyl 置換体 (III_{2x}) の生成量は S の場合に比較して減少しているものの、3-sulfonyl 置換体 (XII_{2x}) の生成がいずれの場合にも認められることである。

4) 反応過程について

以上の反応はその反応系にシアンイオンが存在しなければ行なわれない。例えば、シアン化カリウムの代りに炭酸カリウムを用いて I と S との反応を試みると定量的に V が生成する。また I と S とだけをアセトン中で反応させても I を回収 (50%) するほかは V (21%) を得るだけでスルホン生成しない。V の生成過程は

TABLE IX. Reactions of 2-Phenylquinoline 1-Oxide with Alkane- or Arene-sulfonyl Chloride in the Presence of Potassium Cyanide in Acetone-Water

R-SO ₂ -Cl		Product (yield %)			Recovered (%)	
R-	S _x
CH ₃ -	S	III ₂	53	—	1	—
C ₂ H ₅ -	S _a	III _{2a}	39	XII _{2a}	5	—
S _b	III _{2b}	21	XII _{2b}	8	—
CH ₃ -	S _c	III _{2c}	19	XII _{2c}	7	—
						24
						24

TABLE X. 2,3 or 4-(Ethyl-, Phenyl- or *p*-Tolyl-sulfonyl)quinolines

mp (°C)	Ap- pear- ance ^{a)}	Formula	Analysis (%)			Mass Spectrum <i>m/e</i> : M ⁺
-R					Calcd. (Found)			
					C	H	N	
2-, -C ₂ H ₅	II _a	108—109	A	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NS	59.71 (59.4)	5.01 4.9	6.33 6.3	221
2-,	II _b	161—161.5	A	C ₁₅ H ₁₁ O ₂ NS	66.90 (67.0)	4.12 4.3	5.20 5.1	269
2-,	II _c	141—142	A	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ NS	67.82 (67.9)	4.62 4.5	4.94 4.8	283
4-, -C ₂ H ₅	III _a	197 (decomp.) ^{d)}	B, C ^{d)}	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ^{d)}	45.34 (45.5)	3.13 3.1	12.44 12.4	221
3-, -C ₂ H ₅	XII _a	159 (decomp.) ^{d)}	B, C ^{d)}					221
3-,	XII _c	170—173	A	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ SN	67.82 (68.2)	4.62 4.7	4.94 4.8	283

UV λ _{max} ^{EtOH} mμ ^{b)} (log ε)				IR ν _{max} ^{KBr} cm ⁻¹ -SO ₂ -		NMR (CDCl ₃) τ ^{c)}					
						-CH ₃ or	-CH ₂ -CH ₃	Aromatic ring protons			
II _a	233 (4.44)	235* 4.44	293 3.26	303* 3.22)	1125, 1310	6.47 2H, q, J=8cps (-CH ₂ -CH ₃).	8.65 3H, t, (-CH ₂ -CH ₃)	1.60—2.64 6H, m			
II _b	240 (4.38)	269* 3.36	275 3.40	289 3.40)	1165, 1323			1.61—2.70 11H, m			
II _c	236 (4.34)	275* 3.41	288 3.40	311* 3.32)	1168, 1326	7.64 3H, s (-CH ₃).		1.61— 2.90 10H, m			
III _a					1132, 1320	6.73 2H, q, J=8cps (-CH ₂ -CH ₃).	8.80 3H, t (-CH ₂ -CH ₃)	1.02 1H, d, J _{2,3} = 4.5cps (C ² -H).	2.11 1H, d, (C ³ -H).	1.48 1H, m (C ⁵ -H).	1.80— 2.56 3H, m
XII _a					1130, 1305	6.82 2H, q, J=8cps (-CH ₂ -CH ₃).	8.70 3H, t (-CH ₂ -CH ₃)	0.87 1H, d, J _{2,4} = 2cps (C ² -H).	1.37 1H, d, (C ⁴ -H).	1.76— 2.64 4H, m,	
XII _c	235 (4.35)	245* 4.32	276 3.63	322* 3.11)	1158, 1318	7.60 3H, s (-CH ₃).		0.70 1H, d, J _{2,4} = 2.2cps (C ² -H).	1.18 1H, d, (C ⁴ -H).	1.74— 2.80 8H, m.	

a) A: colorless plates, B: colorless oil, C: yellow needles. Solvent of recrystn=MeOH

b) *: shoulder

c) s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet

d) picrate

すでに I について Sc を用いて報告されている¹⁹⁾ 反応の過程と同一であろうと考える。本反応はシアニイオンが存在しなければ行なわれないのであるから、シアニイオンの反応への関与としてまずスルホン酸クロリドに作用してスルホン酸シアニドの生成が考えられる。スルホン酸シアニドがまず生成して、さらに次の段階の反応が進行するものと考え、この反応の過程を考察するにあたっては、スルホン酸シアニドの化学的性質を知ることが必要である。スルホン酸シアニドに関する知見は比較的新しく、スルフィン酸ナトリウムと塩化シアニドとの反応により *p*-toluenesulfonyl cyanide (Sc') 等の合成されることが J.M.Cox らにより報告され、さらに A. M. van Leusen ら、F. P. Corson らにより別途の合成法も報告され、これらの化学的性質が明らかにされてきた。²¹⁾ A.M. van Leusen ら^{21b)} は Sc' に各種の求核試薬を作用させると $\text{-C}\equiv\text{N}$ の炭素を試薬が攻撃し、ついで S-C 結合が切れて反応生成物の一つとして *p*-toluenesulfinic acid が生成することを報告している (Chart 2).

TABLE XI. 2-Phenyl- 3 or 4-(Ethyl-, Phenyl- or *p*-tolyl-sulfonyl)quinolines

mp (°C)	Ap-pear- ance ^{a)}	Formula	Analysis (%) Calcd. (Found)			Mass Spectrum <i>m/e</i> : M ⁺	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ <i>mμ</i> ^{b)} (log ϵ)		
-R					C	H	N				
4-, -C ₂ H ₅	III _a	106—107	A	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ NS	68.66 (68.5)	5.08 (5.0)	4.71 (4.6)	297	269 (4.50)	337 (3.95)	
4-,	III _b	190.5—191	A	C ₂₁ H ₁₅ O ₂ NS	73.02 (72.8)	4.38 (4.3)	4.06 (3.9)	345	247 (4.41)	267 (4.46)	340 (3.88)
4-,	III _c	175—177	A	C ₂₂ H ₁₇ O ₂ NS	73.51 (73.4)	4.77 (4.7)	3.90 (3.8)	359	267 (4.55)	338 (3.94)	
3-, -C ₂ H ₅	XII _a	140—141	A	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ NS	68.66 (68.4)	5.08 (5.0)	4.71 (4.6)	297	235 (4.46)	322* (2.95)	
3-,	XII _b	205.5—206	A	C ₂₁ H ₁₅ O ₂ NS	73.02 (72.9)	4.38 (4.3)	4.06 (3.9)	345	242 (4.76)	322* (3.26)	
3-,	XII _c	242—243	A	C ₂₂ H ₁₇ O ₂ NS	73.51 (73.2)	4.77 (4.7)	3.90 (3.7)	359	244 (4.62)	322* (3.18)	

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ -SO ₂ -	NMR (CDCl ₃) τ^c			Aromatic ring protons		
	-CH ₃ or -CH ₂ -CH ₃					
III _a	1130, 1312	6.64 2H, q, <i>J</i> =8 cps (-CH ₂ -CH ₃).	8.72 3H, t (-CH ₂ -CH ₃).	1.50 1H, s (C ³ -H).	1.40 1H, m (C ⁵ -H).	1.52—2.64 8H, m.
III _b	1142, 1305			1.31 1H, s (C ³ -H).	1.40 1H, m (C ⁵ -H).	1.60—2.66 13H, m.
III _c	1145, 1320	7.64 3H, s (-CH ₃)		1.34 1H, s (C ³ -H).	1.40 1H, m (C ⁵ -H).	1.63—2.86 12H, m.
XII _a	1132, 1310	7.28 2H, q, <i>J</i> =8 cps (-CH ₂ -CH ₃).	8.94 3H, t (-CH ₂ -CH ₃).	0.91 1H, s (C ⁴ -H).	1.62—2.63 9H, m.	
XII _b	1148, 1317			0.71 1H, s (C ⁴ -H).	1.77—3.19 14H, m.	
XII _c	1148, 1318	7.60 3H, s (-CH ₃)		0.75 1H, s (C ⁴ -H).	1.72—3.18 13H, m.	

a) A: colorless needles, solvent of recrystn=MeOH b) *: shoulder c) s: singlet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet.

- 21) a) J. M. Cox, R. Ghosh, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3351; b) A. M. van Leusen, J. C. Jagt, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 967, 971; c) J. C. Jagt, A. M. van Leusen, *Rec. Trav. Chim.*, **92**, 1343 (1973); d) E. P. Corson, R. G. Pews, *J. Org. Chem.*, **36**, 1654 (1971).

Chart 2

Chart 3

また E.P. Corson ら^{21d)} は S_c にシアン化ナトリウムを作用させ、ジシアンとともにシアン酸ナトリウム, sodium *p*-toluenesulfonate, *p*-tolylthiocyanate を得ることを報告している。ジシアン以外の生成物はまず生成する *p*-toluenesulfinic acid と S_c およびシアンイオンとの間の 2 次的な反応の生成物であろうと推察される。

Chart 4

そこで本反応にもどってスルホン酸クロリドとシアンイオンとの反応によりまずスルホン酸シアニドが生成すると考えると、反応の次の段階としては文献上の Sc' の性質から推察して、次の二つの可能性が考えられる。

- 1) スルホン酸シアニドの -CN の炭素を N→O の酸素が求核的に攻撃して反応が進行する。
- 2) スルホン酸シアニドの -CN の炭素をシアンイオンが求核的に攻撃してスルフィン酸イオンが生成し、これが反応に関与してゆく。

従来知られている N-オキシドの諸反応についての反応機構をもあわせ考え、以上の推定をおしすすめて本反応の過程を考察すると、Chart 3 に示すような式を描くことができる。

Methanesulfonyl cyanide (S') は不安定で精製が困難であることが報告されている^{21a)} ので、安定な Sc' について I との反応を試み、Chart 3 の (1) あるいは (1') の可能性について検討した。I と Sc' とをアセトン中、室温で 1 hr 攪拌下に反応を試みた結果、IIc が得られた (5%)。しかしさきの Sc とシアン化カリウムを用いた場合に比較して IIc の収率は若干低く、XIIc は捕捉されなかった。なおこの反応では I を回収 (39%) した以外に *S-p*-tolyl thio-*p*-toluenesulfonate (XIII) (6%) を得たが、この生成過程については特に検討を加えなかった。いずれにしても Sc とシアン化カリウムを用いた場合に (1) あるいは (1') の過程のとおり反応が進行するかどうかは断定できないが、Sc' と I との反応はこの過程に従って反応は進行すると考えて宜しいと思う。この推定を裏付ける事実として次のデータが挙げられる。すなわち、I と Sc' との反応をエタノール中で行なうと室温では IIc を生成するが、加熱還流下では IIc は生成しないが、ethyl N-(2-quinolyl)carbamate (XIV) が得られる。XIV の生成は Chart 4 に示すように考えられるから、I と Sc' との反応は I の N→O 基の酸素が Sc' の -C≡N の炭素を求核的に攻撃することによって開始されることは確実であろう。

つぎに I₂ について Sc' との反応を試みたところ III_{2c} が得られた。III_{2c} の収率 (16%) は Sc とシアン化カリウムを用いた場合とほぼ同様であるが、この場合も I₂ を回収 (28%) するほかには XII_{2c} は捕捉されなかった。

Chart 3 の (2) の過程を明らかにする目的で I および I₂ について Sc と *p*-toluenesulfinic acid のナトリウム塩 (Sc'') とを反応させ、その結果を観察した。その結果、I からは IIc が好収率 (68%) で生成し、同時に XIIc (5%) も得られ、I₂ からは III_{2c} (29%), XII_{2c} (21%) とともに生成することが明らかにされた。さらに I および I₂ についての Sc' との反応の際、Sc'' も加えて反応を行なうと、I からは IIc (33%) と XIIc (2%), I₂ からは III_{2c} (12%) と XII_{2c} (9%) とが得られ、Sc' 単独の場合には捕捉されなかった 3-sulfonyl 置換体も生成することが明らかにされた。

以上の結果から判断して、quinoline およびその誘導体の N-oxide とスルホン酸クロリド、シアン化カリウムとの反応で N→O 基の酸素の脱離を伴って 2 位あるいは 4 位にスルフォニル基が導入される過程は主として Chart 3. (2) に従って行なわれ、同時に (1) あるいは (1') の過程に従った反応も進行しているのではないかと推定する。なお 3 位にスルフォニル基が導入される過程については、さらに 2,4-ジ置換 quinoline 1-oxide 等について反応を検討した上で考察したい。

実 験 の 部

種々の溶媒中における Quinoline 1-Oxide (I) と Methanesulfonyl Chloride (S), シアン化カリウムとの反応

I·2H₂O 500 mg (0.0028 mole) を溶媒 10 ml に溶し, KCN 320 mg, (0.005 mole) H₂O 4 ml の溶液を加え, 室温で攪拌下に S 0.6 ml (0.005 mole) 滴下する. 1 hr 反応後, 溶媒を留去, 10% K₂CO₃ でアルカリ性として CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. まずベンゼンで溶出し, ついで CHCl₃ で溶出.

i) 反応溶媒として CHCl₃ を用いた場合: ベンゼンによりまず 2-(methanesulfonyloxy)quinoline (VI) (307 mg (50%)), ついで 2-(methylsulfonyl)quinoline (II) (35 mg (6%)) が溶出され, CHCl₃ により先に未反応の I (微量), ついで carbostyryl (V) (48 mg (12%)) が溶出される.

ii) MeOH を用いた場合: ベンゼンにより 2-methoxyquinoline (VII) (352 mg (80%)) が, CHCl₃ により I (微量), V (52 mg (13%)) の順に溶出される.

iii) EtOH を用いた場合: ベンゼンにより 2-ethoxyquinoline (VIII) (70 mg (16%)), II (145 mg (25%)), CHCl₃ により V (97 mg (24%)) の順に溶出される.

iv) アセトンを用いた場合: ベンゼンにより II (256 mg (45%)), 4-(methylsulfonyl)quinoline (III) (13 mg (2%)), CHCl₃ により V (156 mg (39%)) の順に溶出される.

v) テトラヒドロフランを用いた場合: ベンゼンにより 2-quinolinecarbonitrile (IV) (4 mg (1%)), II (153 mg (27%)), CHCl₃ により V (98 mg (24%)) の順に溶出される.

vi) ジオキサンを用いた場合: ベンゼンにより IV (微量), II (162 mg (28%)), CHCl₃ により V (85 mg (21%)) の順に溶出される.

vii) H₂O を用いた場合: 反応液から結晶として V (定量的) を得る (薄層クロマトグラフィーにより V 以外の生成物は認められない). (Table I. IV—VII).

置換基のある Quinoline 1-Oxide (I_x)⁷⁻¹⁸ (Table II)

I_x と Methanesulfonyl Chloride (S), シアン化カリウムとの反応 I_x 0.0025 mole をアセトン 16 ml に溶し, KCN 320 mg (0.005 mole), H₂O 4 ml の溶液を加え, 攪拌下に S 0.6 ml (0.005 mole) を滴下する. 室温で一夜攪拌後, アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒を留去. 残渣は SiO₂ カラムを通して精製. ベンゼン, CHCl₃, MeOH の順に溶出. 2-methylsulfonyl 置換体 (II_x), 4-methylsulfonyl 置換体 (III_x) はベンゼンあるいは CHCl₃ により, carbostyryl 誘導体 (V_x), 4(1H)-quinolinone 誘導体 (IX_x) は MeOH により溶出される. II_x, III_x の両者が生成する場合には II_x, III_x の順に, I_x が回収される場合には II_x, III_x について溶出される. また, 脱酸素化体 (I'_x) が生成する場合にはベンゼンにより II_x, III_x より先に, 4-chloro 置換体 (X₃, X₄), 2-chloro 置換体 (XI) 等は I'_x より先に溶出される. II_x, III_x, V_x, IX_x は MeOH から, その他の生成物は石油ベンジンから再結晶 (Table III, IV—VII). III_x のうち, 4-(methylsulfonyl)-2-phenylquinoline (III₂) については酢酸による分解を行い, 6-chloro-4-(methylsulfonyl)quinoline (III₁₂) については別途合成も行った.

4-(Methylsulfonyl)-2-phenylquinoline (III₂) の分解 III₂ 140 mg を AcOH 2 ml に溶し, 100° で 2 hr 加熱, 後減圧下に濃縮, 水を加えて析出する結晶を MeOH から再結晶. mp 252—254°. 別途に合成⁹⁾ した 2-phenyl-4(1H)-quinolinone (IX₂) と一致する. 収量 50 mg (46%)

6-Chloro-4-(methylsulfonyl)quinoline (III₁₂) の合成 i) 4,6-Dichloroquinoline²⁰⁾ 650 mg, チオ尿素 380 mg を EtOH 10 ml に溶し 3 hr 加熱還流. 液は赤橙色を呈す. EtOH を留去, 残渣に 2N-NaOH 6 ml を加え, 水浴で 15 min 加温, 冷後不溶物はろ去, ろ液を AcOH で中和, 析出した結晶は MeOH から再結晶. 黄色針状結晶. mp 205—207°. Anal. Calcd. C₉H₆ClNS: C, 55.25; H, 3.09; N, 7.16. Found: C, 54.8; H, 3.4; N, 7.6. 6-Chloro-4-quinolinethiol(XV) を得る. 収量 272 mg (42%). NaOH 溶液への不溶物は MeOH から再結晶. 無色針状結晶. mp 169—170°. Anal. Calcd. C₁₈H₁₀Cl₂N₂S: C, 60.52; H, 2.82; N, 7.84. Found: C, 60.3; H, 2.7; N, 7.9. 6,6'-dichloro-4,4'-thiodiquinoline と推定. 収量 250 mg (42%).

ii) XV 250 mg を 1N-NaOH 6 ml に溶し, MeI 200 mg を加え, 1 hr 氷冷下で攪拌. 析出した結晶を石油ベンジン—ベンゼンから再結晶. 無色針状結晶. mp 94—95°. Anal. Calcd. C₁₀H₈NCIS [6-chloro-4-(methylthio)-quinoline(XVI)]: C, 57.28; H, 3.85; N, 6.68. Found: C, 57.1; H, 3.8; N, 6.7. 収量 192 mg (72%).

iii) XVI 170 mg を AcOH 2 ml に溶し, KMnO₄ 溶液 (KMnO₄ 260 mg を H₂O 5 ml に溶解) を少しずつ加える. MnO₄⁻ の色が持続して消えなくなったら NaHSO₃ で脱色. 析出した結晶は MeOH から再結晶. 無色針状結晶. mp 165—166°. 先の反応で得た III₁₂ と一致する. 収量 125 mg (64%).

Quinoline 1-Oxide (I) と Ethane-(Sa), Benzene-(Sb) あるいは p-Toluene-sulfonyl Chloride (Sc), シアン化カリウムとの反応 I·2H₂O 1000 mg (0.0055 mole) をアセトン 20 ml に溶し, KCN 650 mg (0.01 mole), H₂O 7 ml の溶液を加え, これに Sa, Sb あるいは Sc 0.01 mole を少しずつ加え, 室温で 1 hr 攪拌. 後アセトンを留去. 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去. 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. 石油ベンジン—ベンゼン (1:1), ついでベンゼン, さらに CHCl₃ で順次溶出. IV は石油ベンジン—ベンゼンによ

り、スルフォンは 2-置換体 (II_x), 4-置換体 (III_x), 3-置換体 (XII_x) の順でベンゼンにより、V は CHCl₃ により、未反応の I は CHCl₃ により最後に溶出される (Table VIII, X).

2-Phenylquinoline 1-Oxide (I₂) と Sa, Sb あるいは Sc, シアン化カリウムとの反応 I₂ 550 mg (0.0025 mole) をアセトン 16 ml に溶し, KCN 320 mg (0.005 mole), H₂O 4 ml の溶液を加え, これに Sa, Sb あるいは Sc 0.005 mole を少しずつ加え, 室温で一夜攪拌後, アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. 石油ベンジン-ベンゼン (1:1), ベンゼン, CHCl₃ の順に順次溶出. スルフォンは 4-置換体 (III_{2x}), 3-置換体 (XII_{2x}) の順でベンゼンにより, 未反応の I₂ は CHCl₃ により溶出される (Table IX, XI).

I と S, 炭酸カリウムとの反応 I·2H₂O 500 mg をアセトン 10 ml に溶し, K₂CO₃ 700 mg, H₂O 5 ml の溶液を加え, これに S 0.5 ml を滴下し, 室温で 1 hr 攪拌. 後アセトンを留去. 析出する結晶を MeOH から再結晶. V をほぼ定量的に得る.

I と S との反応 I·2H₂O 500 mg をアセトン 10 ml に溶し, S 0.5 ml を加え, 室温で 1 hr 攪拌. 後アセトンを留去, 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. CHCl₃ で溶出して, V 85 mg (21%) を得る外, I 254 mg (51%) を回収.

I と *p*-Toluenesulfonyl Cyanide (Sc')²¹⁾ との反応 (1) I·2H₂O 1000 mg, Sc' 1500 mg をアセトン 20 ml に溶し, 室温で 1 hr 攪拌. 後アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去. 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. 石油ベンジン-ベンゼン (1:1), ベンゼン, CHCl₃ の順に順次溶出. 石油ベンジン-ベンゼンにより *S-p*-tolylthio-*p*-toluenesulfonate (XIII) が溶出される. 石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 75—76°. 収量 74 mg (6%). ベンゼンにより 2-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (IIc) 73 mg (5%) が, CHCl₃ によりわず微量の V が, ついで未反応の I 389 mg (39%) が溶出される.

(2) I·2H₂O 1000 mg, Sc' 1500 mg を EtOH 20 ml に溶し, 室温で 1 hr 攪拌. 以下 (1) と同様に処理. 石油ベンジン-ベンゼンにより VIII 191 mg (20%), ethyl *p*-toluenesulfinate (XVII) 162 mg (10%), ベンゼンにより IIc 19 mg (1%), CHCl₃ により未反応の I 454 mg (45%) が溶出される. XVII は油状物質. IR cm⁻¹: 1135 (—SO—OC₂H₅). 別途合成²²⁾ により確認.

(3) I·2H₂O 1000 mg, Sc' 1200 mg を EtOH 20 ml に溶し, 1 hr 加熱還流. 以下 (1) と同様に処理. 石油ベンジン-ベンゼンにより VIII 122 mg (13%), XVII 508 mg (42%), ベンゼンにより ethyl *N*-(2-quinolyl)carbamate (XIV) 158 mg (13%), CHCl₃ により未反応の I 363 mg (36%) が溶出される. XIV は MeOH から再結晶. mp 97—99°. 別途合成²³⁾ により確認.

I₂ と Sc' との反応 I₂ 500 mg, Sc' 900 mg をアセトン 16 ml に溶し, 室温で一夜攪拌. 後アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去. 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. ベンゼン, CHCl₃ で順次溶出. ベンゼンにより未反応の Sc' 650 mg (72%), 2-phenyl-4-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (III_{2c}) 130 mg (16%), CHCl₃ により未反応の I₂ 140 mg (28%) が溶出される.

I と Sc, Sodium *p*-Toluenesulfinate (Sc'') との反応 I·2H₂O 1000 mg をアセトン 20 ml に溶し, Sc'·4H₂O 2080 mg, H₂O 16 ml の溶液を加え, これに Sc 1590 mg を加えて室温で 1 hr 攪拌. 後アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去. 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. 石油ベンジン-ベンゼン (1:1), ベンゼン, CHCl₃ で順次溶出. ベンゼンにより IIc 1060 mg (68%), 3-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (XIIc) 75 mg (5%) が溶出される.

I₂ と Sc, Sc'' との反応 I₂ 500 mg をアセトン 16 ml に溶し, Sc'·4H₂O 880 mg, H₂O 10 ml の溶液を加え, これに Sc 670 mg を加えて室温で一夜攪拌. 後アセトンを留去, 10% K₂CO₃ で中和, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 残渣は SiO₂ カラムを通して分離精製. ベンゼン, CHCl₃ で順次溶出. ベンゼンにより III₂ 234 mg (29%), 2-phenyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (XII_{2c}) 172 mg (21%) が溶出される.

I と Sc', Sc'' との反応 I·2H₂O 1000 mg をアセトン 20 ml に溶し, Sc'·4H₂O 2080 mg, H₂O 16 ml の溶液を加え, これに Sc' 1500 mg を加えて室温で 1 hr 攪拌. 以下 I と Sc, Sc'' との反応の場合と同様に処理. ベンゼンにより IIc 510 mg (33%) XIIc 27 mg (2%), CHCl₃ により未反応の I 310 mg (31%) が溶出される.

I₂ と Sc', Sc'' との反応 I₂ 500 mg をアセトン 16 ml に溶し, Sc'·4H₂O 880 mg, H₂O 10 ml の溶液を加え, これに Sc' 630 mg を加えて室温で一夜攪拌. 以下 I₂ と Sc, Sc'' との反応の場合と同様に処理. ベンゼンにより III_{2c} 94 mg (12%), XII_{2c} 73 mg (9%), CHCl₃ により未反応の I₂ 280 mg (56%) が溶出される.

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 50 年度文部省科学研究費 (一般研究 C) によった. 元素分析を施行された北村久代氏, 質量分析を施行された内田三夫氏に感謝する.

22) M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 802 (1966).

23) 谷田 博, 薬誌, **79**, 1063 (1959).