

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (3) 290 ~ 292

UDC 547.831.2

加藤鉄三, 後藤良宣, 近藤正嗣: キナルジン, レビジンおよびそれらの
N-オキシaidとアミルニトリトの反応

Tetsuzo Kato, Yoshinobu Goto, and Masatsugu Kondo: Reaction of Quinaldine, Lepidine and their N-Oxides with Amyl Nitrite.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*¹)

Quinaldine 1-oxide reacts with amyl nitrite in liquid ammonia, in the presence of metal amide, and produces quinaldaldehyde 1-oxide oxime (II) in 27~51% yield, with by-product formation of quinaldonitrile 1-oxide (III), quinaldamide 1-oxide (IV), quinaldonitrile (V), and quinaldamide.

The same reaction of lepidine 1-oxide resulted in the difficulty of separating the product but formation of cinchoninaldehyde 1-oxide oxime was proved by its isolation.

Quinaldine and lepidine both easily afforded the corresponding quinolinecarboxaldehyde oxime in a good yield of 55~67%.

(Received October 8, 1963)

先に 3 種の picoline およびそれらの N-オキサaidと amyl nitrite との反応を報告,¹⁾ 活性メチルが液安中金属アミドの存在でニトロソ化されること, 特に N-オキサaidの場合容易に反応が進行し, さらにメチル基の活性は $\gamma > \alpha > \beta$ の順であることなどを報告した. 今回 quinaldine, lepidine およびそれらの N-オキサaidについてさらに検討を加えたところ, quinaldaldehyde oxime あるいは cinchoninaldehyde oxime 等の製法として有利なものと判明したので, 報告する.

amyl nitrite は一般の活性メチルあるいは活性メチレンに対するニトロソ化の条件, たとえば²⁾ エタノール中ナトリウムアルコラートあるいはカリウムアルコラートの存在下では, 前述のキノリン同族体のメチルに対しては反応せず原料回収に終止した. しかし液安中カリウムアミド, ナトリウムアミドの存在では円滑に反応が進行

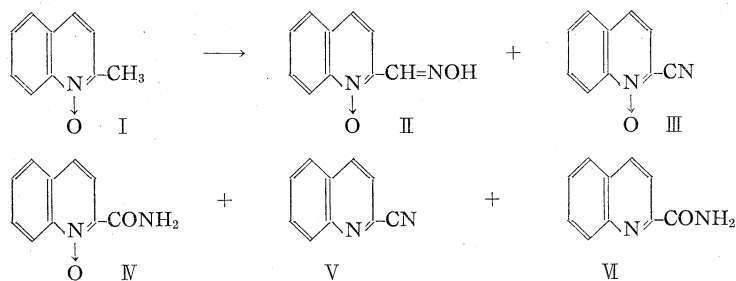


TABLE I.

Catalyst	Product (%)				
	II	III	IV	V	VI
KNH ₂	51.3	6.8	7.3	0.5	trace
NaNH ₂	27.3	3.6	6.2	trace	5.4
NaNH ₂ ^{a)}	29	4	4	trace	2

a) on the market

*¹ Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

1) T. Kato, Y. Goto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 461 (1963).

2) Org. Reactions, VII, 327 (1953).

し, 対応するオキシム, ニトリルあるいはアミドが生成した。

すなわち液安中金属ナトリウムあるいはカリウムよりそれぞれのアミドを新たに製し, これに quinaldine 1-oxide (I) と amyl nitrite とを常圧下反応させた。反応成績体の分離精製がやや困難であったが, Table I に示す収率で quinaldalddehyde 1-oxide oxime (II), quinaldonitrile 1-oxide (III), quinaldamide 1-oxide (IV), quinaldonitrile (V) および quinaldamide (VI) の生成が確認できた。

つぎに lepidine N-oxide は同様反応するが, この際生成物に樹脂化するもの多く, 分離精製に難渋を極めこれらの分離定量は困難であったが cinchoninaldehyde 1-oxide oxime は単離同定できた。またこれの再結晶母液よりの粗結晶は IR スペクトルより 2228 cm^{-1} (ν_{CN}), 1653 cm^{-1} (第1アミド) さらに 1266 cm^{-1} (N $\rightarrow$ O) の吸収が認められた点より cinchoninonitrile 1-oxide, cinchoninamide 1-oxide の存在が予想され, これを薄層クロマトグラフィーで検索したところ 3 ケの spot を認め, nitrile, aldoxime および amide を推定した。

最後に quinaldine および lepidine について検討を加えたところ, ナトリウムアミドの存在で円滑に反応しそれぞれ対応する quinolinecarboxaldehyde oxime を主産し, quinolinecarbonitrile あるいは quinolinecarboxamide を副産した。収率は Table II に示す通りである。

TABLE II.

Amine	Product (%) ¹		
	Aldoxime	Nitrile	Amide
Quinaldine	55.5	2.0	0.6
Lepidine	67.0	1.6	—

この場合は N-オキサイドの際の反応に比べ樹脂化が少なく, またニトロソ化の反応でおおむね停止。amide, nitrile への移行が少ないものごとく分離精製が容易であるので, aldoxime 合成法としては有利な方法であると言えよう。また picoline の場合は常に原料回収が見られたが,¹⁾ methylquinoline においてはそれが見られず, ニトロソ化が容易に進行し, 生成した aldoxime がさらに nitrile, amide への移行も容易になり, 特に N-オキサイドの場合分離生成の困難なため, 実際の収率は Table I に示したものをさらに上まわっているものと考えられる。したがってメチル基の活性は picoline < picoline N $\rightarrow$ O < methylquinoline < methylquinoline N $\rightarrow$ O の順に大きくなること, さらに γ 位のメチルは α 位メチルより, この反応においては活性であることが quinoline の場合においてもいえることが判明した。

実験の部

Quinaldine 1-oxide の反応 1) NaNH_2 での反応 500 ml. 三頸フラスコにドライアイス- Me_2CO の冷却管を付し, 液安 300 ml. を入れ少量の Na で脱水後攪拌下金属 Na 0.25 g. (0.11 g. 原子) および少量の FeCl_3 を加え, 青色が完全に脱色後, 乾燥した quinaldine 1-oxide 1.50 g. (0.01 mole) を加える。液色が赤から徐々に濃赤色となる。1 hr. 攪拌後 amyl nitrite 2.46 g. (0.02 mole) を滴下しさらに 2.5 hr. 攪拌後, NH_4Cl 0.8 g. を加え中和する。液安を留去し, 水を加え減圧濃縮, 副生する amyl alcohol を留去し, 残渣を CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 不溶残渣を少量の水で洗浄後 MeOH より再結晶。m.p. 215° (decomp.) の白色鱗片状晶 0.57 g. を得。quinaldalddehyde 1-oxide oxime³⁾ と同定。(29%)。 CHCl_3 可溶分は Al_2O_3 層を通過させ, ベンゼン- CHCl_3 で展開。最初に流出する部分より m.p. 94° (石油エーテル) よりの白色針状晶 0.004 g. を得。quinaldine の反応より得た quinaldonitrile (V) と融点降下せず。⁴⁾ つぎに流出する結晶をベンゼン-石油エーテルより再結晶して m.p. $167\sim 168^\circ$ の白色針状晶 0.05 g. を得。quinaldonitrile 1-oxide (III)⁵⁾ と一致 (3.6%)。 CHCl_3 流出分の粗結晶を Me_2CO より分別再結晶し, m.p. $126\sim 128^\circ$ (0.095 g.) および m.p. $216\sim 217^\circ$ (0.117 g.) を得。前者は quinaldamide (VI) (lit. m.p. $123, 133^\circ$ ⁴⁾), 後者は quinaldamide 1-oxide (IV) (lit. m.p. 217° ⁵⁾) とそれぞれ同定。収率 (VI : 5.4%, IV : 6.2%)。

2) KNH_2 での反応 金属 K 0.42 g. (0.011 g. 原子) を使用, 他の条件は 1) と同じ。aldoxime 1-oxide

3) M. Hamana, *et al.*: Chem. pharm. Bull. (Tokyo), **10**, 961 (1962).

4) lit. m.p. 94° (I. Heilbron: Dictionary of Org. Compds. **IV**, 295 (1953) Oxford Univ. Press. N.Y.)

5) 高橋, 浜田: 本誌, **75**, 1434 (1955).

(II) 0.98 g. (51.4%), nitrile 1-oxide (III) 0.013 g. (0.8%), amide 1-oxide (IV) 0.14 g. (7.3%), nitrile (V) 0.007 g. (0.5%) および amide (VI) 微量を得.

Lepidine 1-oxide の反応 lepidine 1-oxide 1.59 g., 金属 Na 0.25 g. および amyl nitrite 2.46 g. を液安中, 前と同様条件で反応させ, 残渣をデシケーター中乾燥後 CHCl_3 で温浸抽出する. CHCl_3 不溶残渣を MeOH より再結晶を繰返し m.p. 211° の白色結晶を得. IR は II に類似. IR KBr (cm^{-1}): 3390, 3077, 1639, 1266. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ (cinchoninaldehyde 1-oxide oxime⁶⁾) Anal. Calcd.: C, 63.82; H, 4.29; N, 14.89. Found: C, 63.53; H, 4.33; N, 15.15.

CHCl_3 移行分は活性炭処理後, Al_2O_3 層を通過させ流出する粗結晶を薄層クロマトグラフィー (Silica gel, AcOEt) にかける. 3 つの spot (Rf 0.57, 0.32, 0) が認められた. 標準品として cinchoninaldehyde 1-oxide oxime (Rf 0.32) を同定, さらに IR より 2228 cm^{-1} (CN), 1653 cm^{-1} (第1アミド) を明らかに認めることより, 他の2つを cinchonin amide 1-oxide⁷⁾ および cinchononitrile 1-oxide と推定したが分離精製はできなかった.

Quinaldine の反応 quinaldine 1.43 g., 金属 Na 0.25 g., amyl nitrite 2.46 g. を同様条件下反応させ, 液安留去後少量の水を加え減圧濃縮し, amyl alcohol を除き, CHCl_3 で抽出. 不溶残渣は EtOH より再結晶して m.p. 189° ⁸⁾ の白色微針晶 0.96 g. を得. quinaldaldehyde より製した aldoxime と融点降下なし (55.5%). CHCl_3 可溶分は CHCl_3 留去後ベンゼンに溶かし Al_2O_3 層を通過させ, m.p. 94° の quinaldonitrile (V) 0.04 g. (2.1%), m.p. 133° の quinaldamide (VI) 0.01 g. (0.6%) を得.

Lepidine との反応 lepidine 1.43 g. を同様処理, 反応後残渣を乾燥, 石油エーテルで熱時抽出. 可溶分より m.p. 101° (lit. m.p. 102°)⁹⁾ の cinchoninonitrile 0.03 g., 不溶分をベンゼン抽出してこれより m.p. $179\sim 181^\circ$ (lit. m.p. $181\sim 182^\circ$)⁹⁾ の cinchoninaldehyde oxime 1.15 g. (66.8%) を得.

本研究費の一部は文部省科学研究費によるものである. また元素分析, IR スペクトルを担当された東北大学医学部薬学科中央分析の諸氏に感謝する.

東北大学医学部薬学科

6) M. Colonna: Gazz. chim. ital., **90**, 1179 (1960).

7) 浜田: 本誌, **79**, 908 (1959): lit. m.p. 243° の無色粉末.

8) I. Heilbron: Dictionary of Org. Compds. **IV**, 304 (1953) Oxford Univ. Press. N.Y.

9) I. Heilbron: Dictionary of Org. Compds. **I**, 584 (1953), Oxford Univ. Press. N. Y.