UDC 547.473.2 : 547.836.3

301. 桑山良徳：γ-ブチロラクトンの利用研究(第5報^{*1}) モノ置換 2,3-ジハイドロフロ[2,3-*b*]キノリン類の合成とその紫外外部吸収スペクトルについて

Yoshikata Kuwayama : Studies on Making Use of γ-Butyrolactone. V.
Syntheses and Ultraviolet Absorption Spectra of Mono-substituted 2,3-Dihydrofuro[2,3-*b*]quinolines.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki)

By application of the furoquinoline ring synthesis described in the preceding paper^{*1}, various substituted derivatives of dihydrofurancarboxyanilide were synthesized and the corresponding dihydrofuroquinoline derivatives were obtained, with the exception of 3'-nitroanilide. Polyphosphoric acid treatment of 3'-nitro(2,3-dihydro-4-furoyl)anilide resulted in recovery of the starting compound and nitro-furoquinoline was not obtained. Ultraviolet spectra of synthesized furoquinolines were taken and their absorption curves were classified according to the nomenclature of Kleven and others. With consideration of the effect of the substituents on the spectra, the position of the substituents in the furoquinolines obtained by cyclization of 3'-substituted anilides was presumed.

(Received January 9, 1961)

前報^{*1}で述べたジハイドロフロキノリンの合成法を応用し、Chart 1 のようにして 4,5-dihydro-3-furanilide の誘導体を合成し、これをポリリン酸で閉環して、それぞれ対応するモノ置換ジハイドロフロキノリンを得、その UV スペクトルを測定して知見を得た。

種々の 3-furanilide 誘導体 (III a~j) については Table I に、またこれから得た対応する dihydrofuroquinoline 類 (IV A~K) については Table II~III に示した通りである。

3'-ニトロアニリドについても、ポリリン酸による閉環を試みたが原料を回収し、ニトロフロキノリンを得ることはできなかった。

Chart 1.

Chart 2.

*¹ 第4報：本誌 81, 1278 (1961)

*² Showa-machi, Nagasaki.

1) F. Kotre, H. Machleidt : Ber. 90, 2137(1957).

Table I.

	Anilide III		Recryst. solv.	Yield from acid (%)	m.p.(°C)	Anal. Found			Dihydro- furoquinoline IV
	R'	R				C	H	N	
(a)	CH ₃	H	C ₆ H ₆ •benzine	35	89~91	70.96	6.61	6.72	(A)
(b)	H	-OCH ₃ (<i>p</i>)	Me ₂ CO	70	141	65.59	6.07	6.43	(B)
(c)	H	-OCH ₃ (<i>o</i>)	C ₆ H ₆	65	112~114	65.70	5.81	6.53	(C)
(d)	H	-OCH ₃ (<i>m</i>)	C ₆ H ₆ •benzine	63	148~149	65.97	5.95	6.32	(D)
(e)	H	-CH ₃ (<i>p</i>)	C ₆ H ₆	75	148	70.78	6.52	7.01	(E)
(f)	H	-CH ₃ (<i>o</i>)	C ₆ H ₆	58	155~157	70.85	6.38	6.79	(F)
(g)	H	-CH ₃ (<i>m</i>)	C ₆ H ₆	60	144~145	71.00	6.33	6.97	(G)
(h)	H	-Cl (<i>p</i>)	C ₆ H ₆	63	176~178	59.25	4.55	6.28	(H)
(i)	H	-Cl (<i>o</i>)	C ₆ H ₆ •benzine	70	100~101	59.31	4.62	6.12	(I)
(j)	H	-Cl (<i>m</i>)	C ₆ H ₆	63	139~140	59.04	4.40	6.36	(J) (K)
Calc. for	(b), (c), (d)		C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N			65.74	5.98	6.39	
	(a), (e), (f), (g)		C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N			70.91	6.45	6.89	
	(h), (i), (j)		C ₁₁ H ₁₀ O ₂ NCI			59.07	4.47	6.26	

Table II.

Dihydro-furoquinoline		Recyst. solv.	Yield from anilide	m.p.(°C)	Picrate m.p.(°C)
			(%)		
(A)	-CH ₃ (4)	Et ₂ O•petr. ether	43	119~121	194~196
(B)	-OCH ₃ (6)	Me ₂ CO	50	162~163	182~183
(C)	-OCH ₃ (8)	C ₆ H ₆	55	155~156	164~165
(D)	-OCH ₃ (7)	C ₆ H ₆ •benzine	48	124~125	177~178
(E)	-CH ₃ (6)	C ₆ H ₆	55	141~143	230~233
(F)	-CH ₃ (8)	C ₆ H ₆	60	132~133	206~208
(G)	-CH ₃ (7)	C ₆ H ₆	60	136~137	188~190
(H)	-Cl (6)	C ₆ H ₆	55	171~172	265~270
(I)	-Cl (8)	C ₆ H ₆	50	178~179	160~162
(J)	-Cl (7)	Me ₂ CO	30	178~180	202~203
(K)	-Cl (5)	C ₆ H ₆ •benzine	15	115~117	185~187

Table III.

Dihydro- furoquinoline IV		Anal. Found			Ultraviolet absorption spectra*3		
		C	H	N	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$	m μ (log ϵ)	
4-CH ₃	(A)	77.68	5.72	7.30			
6-CH ₃ O	(B)	71.45	5.65	6.78	232(4.38),	335(3.76),	348(3.77)
8-CH ₃ O	(C)	72.01	5.50	6.94	256(4.56),	290(3.49),	324(3.40)
7-CH ₃ O	(D)	71.64	5.32	6.68	253(4.07),	318(4.03),	332(4.06)
6-CH ₃	(E)	78.19	5.98	7.58	231(4.65),	322(3.79),	337(3.84)
8-CH ₃	(F)	77.55	5.79	7.40	248(4.16),	279(3.66),	318(3.73), 332(3.76)
7-CH ₃	(G)	77.90	5.91	7.56	242(4.37),	315(4.05),	331(4.20)
6-Cl	(H)	63.92	3.94	6.57	233(4.52),	323(3.79),	337(3.88)
8-Cl	(I)	64.54	3.95	6.79	245(4.39),	281(3.68),	320(3.75), 334(3.78)
7-Cl	(J)	64.48	3.97	6.63	222(4.42),	316(3.94),	331(4.04)
5-Cl	(K)	64.56	3.97	7.08	248(4.38),	284(3.76),	317(3.81), 331(3.86)
2,3-Dihydrofuro[2,3-b]quinoline					240(4.44),	314(3.86),	329(3.85)
(B), (C), (D)		C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N	calc.	C 71.62 H 5.51 N 6.96			
(A), (E), (F), (G)		C ₁₂ H ₁₁ ON	calc.	C 77.81 H 5.99 N 7.56			
(H), (I), (J), (K)		C ₁₁ H ₈ ONCl	calc.	C 64.24 H 3.92 N 6.81			

*3 UV absorpt. spectra 中 m μ (log ϵ) の下線 — は L_b-band, 下点線 は L_a-band を示す.

また Chart 2 のように、8-メトキシ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]キノリンから、臭化水素酸、ついでナトリウムエチラートで処理して、8-ヒドロキシ体を合成した。

Table I 中 *m*-置換アニリンから製した酸アニリド (III d), (III g), (III j) からは 5 位および 7 位の置換フロキノリンの生成が予想されるが、4,5-ジヒドロ-3-フランカルボン酸の *m*-アニシジドおよびトルイジドは、アルミナクロマトグラフィー的に均一な各 1 種を与える。3'-クロロアニリドからは、ベンゼンに難溶な mp 178~180° のものと、ベンゼン易溶の mp 115~117° のものと 2 種を分離した。

これらの 3'-置換アニリドから得られるフロキノリンの置換基の位置を決定するため、測定した UV スペクトルは Fig. 1 に掲げた。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of Dihydrofuroquinolines

すでにこのような縮合環の UV スペクトルについては、ナフタリン、キノリン、アントラセンの誘導体を用いて、系統的に考察され、幾多の報告²⁾ がなされ、中でも Kleven³⁾ は、ナフタリンのスペクトルに関し、3 つの吸収帯をとり扱って、波長の減少する順に Lb, La, および Bb-band と命名している。また佐藤、大田⁴⁾ は、彼らが合成したキノリンおよび angular のフロキノリン誘導体について、この命名を適用して 6,7,8 置換の各異性体の吸収曲線を考察し、6 および 7 位へ導入された置換基は、Lb-band に深色効果を示しまたはその強度を増大する傾向があり、La-band に対しては、波長および強度に反対の影響を及ぼすこと、8 位のそれは、委細が逆になるという法則性を観測して、従来の他の報告とよく一致することを指摘している。

2) G. N. Lewis, M. Calvin : Chem. Revs. **25**, 273(1939); G. W. Eving, E. A. Steck : J. Am. Chem. Soc. **70**, 3397(1948); S. B. Knight, *Ibid.* **76**, 3780(1954); R. N. Jones : Chem. Revs. **41**, 353(1947).

3) H. B. Kleven, J. R. Pillatt : J. Chem. Phys. **17**, 486(1949).

4) 佐藤、大田 : Bull. Chem. Soc. Japan **31**, 157(1958).

著者のフロキノリンのスペクトルでも, Fig. 1. に示す通り全く同様の法則性が認められる.

すなわち, 6-メトキシ体では, Lb-band に深色効果が現われ, La-band は大きく浅色移動している. 8-メトキシ体は La-band は深色移動し, Lb-band の強度に減少する. これに対し, *m*-アニシジドから得たフロキノリン (IVD) はその La-band が浅色遷移して Lb-band の強度は, 3つの異性体中最大で, mp 124~125° のものが 7-置換体であることは確実である. またメチル置換体についても同じく推論される. 6-メチル体は La-band の浅色的, Lb-band の深色的な遷移があり, 8-メチル体と, *m*-トルイジドから得たフロキノリンとは, La および Lb-band の変異が相互に逆になつて, mp 136~137° のものが 7 位置換体であることを示している.

4 種のクロロフロキノリンについても同様に 3'-クロロアニリドの閉環成績体中 mp 178~180° のものは La-band に浅色効果を示し Lb-band の強度が増大しているから, 7-クロル体であり, mp 115~117° のものは La-band に深色効果を示し, Lb-band の強度は減少しているから 5-クロル体であることが推定される.

実 験 の 部

4,5-Dihydrofuranilide (IIIa~j) Table 1 のようにそれぞれ対応するアニリンと計算量のカルボン酸から製した酸クロリドをアニリンの 20 倍量の Et₂O 中で, 1.5 当量のピリジンを加えて反応させ, 前報^{*1} の 4,5-dihydro-3-furanilide と同様に合成する.

3'-Nitro-4,5-dihydro-3-furanilide 4,5-dihydro-3-furoyl chloride 1 mol を, *m*-ニトロアニリン 1 mol を 10 倍量のピリジンに溶かした水冷溶液中にかきまぜながら, 少量ずつ加え, 混液を 3 hr 後に, 過剰の dil HCl 中に投入すれば, 淡黄色沈殿を析出. これを濾取乾燥し, Me₂CO から再結晶する. mp 137~138° 収率 53%. C₁₁H₁₀O₄N₂. Anal. Calcd. C 56.41, H 4.30, N 11.96. Found C 56.47, H 4.16, N 12.01.

Dihydrofuroquinoline (IV A~K) それぞれ対応する anilide (IIIa~j) を 10 倍量のポリリン酸と加熱し, 前報の 6-chloro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]quinoline と同様に処理する. *m*-anisidide, *m*-toluidide, 3'-chloroanilide の閉環成績体は benzene 溶液としてアルミナ層を通し, benzene ついで Me₂CO で展開する. *m*-anisidide からは mp 123~124°, toluidide からは mp 136~137° の均一な各 1 種を得る. 3'-chloroanilide からは, 前半のフラクションから mp 115~117° のものを, 後半からは mp 178~180° のものを均一に得た.

3'-Nitro-4,5-dihydro-3-furanilide のポリリン酸に対する反応 anilide (IX) 0.5 g をポリリン酸 5 cc に溶かし 150~160° に 5 hr 加熱し, 冷却後氷水で希釈すれば, 沈殿が析出. 10% Na₂CO₃ でアルカリ性とし, 沈殿は濾取し, Me₂CO から再結晶したものは原料 anilide と混融して融点降下を認めない. アルカリ水層を CHCl₃ で抽出すればさらに原料を少量回収する. 回収量 0.3 g.

3-(2-Bromoethyl)-8-hydroxycarboxtyril (V) (IVc) 1 g に 48% HBr 20 cc を加えて 5 hr 還流後減圧濃縮し, NH₄OH アルカリ性として析出物を濾取し氷水で洗って乾燥し, MeOH から再結晶する. mp 218~220°. 収量 0.8 g. C₁₁H₁₀O₂NBr. Anal. Calcd. C 49.27, H 3.75, N 5.22. Found C 49.21, H 3.56, N 5.23.

8-Hydroxy-2,3-dihydrofuro[2,3-b]quinoline (VI) (V) 0.5 g を無水 EtOH 20 cc に溶かし, これを Na 0.3 g を溶かした EtOH 20 cc 中に混じ, 水浴上で還流, 5 hr 後 EtOH を留去し, 残渣を水に溶かして NH₄Cl で NH₄OH アルカリ性とし, CHCl₃ で抽出, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ を留去し, 残渣を Me₂CO·benzene から再結晶する. mp 136~137°. 収量 0.2 g, FeCl₃ 反応 緑色. C₁₁H₉O₂N. Anal. Calcd. C 70.58, H 4.85, N 7.48. Found C 70.90, H 4.95, N 7.62, λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 257 (4.65), 299 (3.68).

終わりに臨み御指導戴いた小林五郎教授に感謝致します. また元素分析を担当された太田久子氏に謝意を表します.

長崎大学薬学部