〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1290 ~ 1292 (1967)

UDC 542.958.2 : 547.831.6.07

林 英作, 山本 豊 : 2,3-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline
4-Oxide のニトロ化について

Eisaku Hayashi and Yutaka Yamamoto : On Nitration of
2,3-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-Oxide.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*1})

In such a conditions that 4-nitroquinoline 1-oxide is produced from quinoline 1-oxide, nitration of 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (I) was attempted and 5-nitro-(II), 8-nitro-(III) and 9-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (IV) were obtained in a yield of 1 : 2 : 2 ratio.

(Received June 10, 1967)

quinoline 1-oxide を濃硫酸中硝酸カリウムを用いてニトロ化すると反応温度 0° では 5 位および 8 位に置換が行なわれるが, 反応温度 60~70° では主として 4 位に置換が行なわれ (61.8%), 微量の 5 位ニトロ化体 (1.8%) および 8 位ニトロ化体 (0.3%) の得られることが報告されている.¹⁾ quinoline 1-oxide から主として 4-nitroquinoline 1-oxide を得る反応条件下で 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (I) のニトロ化を試みた. その結果モノニトロ化体の混合物を 36.0% の収率で得, これより分別結晶により 5-ニトロ化体 (II), 8-ニトロ化体 (III) および 9-ニトロ化体 (IV) をそれぞれ 6.0, 12.5 および 12.9% の収率で分離した. 残部もこの 3 者の混合物と推定されるが, これ以上の分離は行なわなかった. したがって 3 者の正確な生成比は明らかではないが, 捕捉された 3 者の比率はほぼ 1 : 2 : 2 であって quinoline 1-oxide のニトロ化と比較して異なった傾向は認められる.

以上得られた II, III および IV のニトロ基の位置はつぎのようにして推定した.

II について II に三臭化リンを作用させると N-オキシド基の酸素は脱離して 5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (V) を生成する. V は 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (VI) のニトロ化によって得たもの²⁾ と一致する. したがって II のニトロ基の位置は I の 5 位である.

III について III に三臭化リンを作用させると N-オキシド基の酸素は脱離して 8-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (VII) を生成する. VII は VI のニトロ化によって得たもの²⁾ と一致する. したがって III のニトロ基の位置は I の 8 位である.

IV について IV に三臭化リンを作用させると N-オキシド基の酸素が脱離した 9-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (VIII) は得られないが, VIII のニトロ基が臭素によって置換された 9-bromo-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (IX) を生成する. また IV の接触還元を Raney Ni を触媒として常温常圧下に行なうと 9-amino-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (X) が得られる. IX および X は別途に合成したものと一致する. したがって IV のニトロ基の位置は I の 9 位と推定される.

^{*1} 160 Oshika, Shizuoka.

1) 落合, 岡本: 本誌, 70, 384 (1950).

2) 林, 五島: 本誌, 85, 645 (1965).

IX および X の別途の合成法はつぎのとおりである。すなわち, anthranilonitrile (XI) と cyclopentanone (XII) とを塩化亜鉛の存在下に縮合させると好収率で X が得られる。この方法は Moore 等³⁾ が 4-aminoquinoline 誘導体の合成法として報告している方法を利用したものである。つぎに硫酸中で X に亜硝酸ナトリウムを作用させると 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-9-ol (XIII) に変化し,⁴⁾ これに三臭化リンを作用させると IX が生成する。

実験の部

2,3-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (I) 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (VI) 2.0 g. を CHCl_3 20 ml. に溶かし, 氷冷下モノ過フタル酸の ether 溶液 (活性酸素 18 mg./ml.) 13.0 ml. を少しずつ加え, のち冷蔵庫中 (10° 以下) に 24 hr. 放置. 15% Na_2CO_3 を加えてアルカリ性とし溶媒層を分取, 水層はさらに CHCl_3 で抽出. 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 得られる結晶は石油ベンジン (b.p. $60\sim 80^\circ$) から再結晶. 無色柱状結晶. m.p. $111\sim 113^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}$ (I) Anal. Calcd.: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 77.5; H, 5.8; N, 7.7. 収量 1.4 g. (64.3%).

I のニトロ化 I 2.00 g. を H_2SO_4 (d 1.84) 6 ml. に溶かし, $65\sim 70^\circ$ で KNO_3 1.4 g. を少しずつ加え, のちこの温度で 2 hr. 加熱. 冷後氷中に入れ 20% Na_2CO_3 でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去. 残渣は MeOH に溶かし活性炭で処理し, 溶媒を留去. ニトロ化体の混合物 0.90 g. (36%) を得る. アセトンで溶媒として分別結晶を行ない, 5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (II), 8-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (III) および 9-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline 4-oxide (IV) を分離. II は淡黄色リン片状結晶, m.p. $212\sim 213^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.5; H, 4.5; N, 12.4. 収量 150 mg. (6.0%). III は黄色針状結晶, m.p. $146\sim 147^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.6; H, 4.4; N, 12.1. 収量 310 mg. (12.5%). IV は黄色柱状結晶, m.p. $156\sim 157^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.3; H, 4.5; N, 12.2. 収量 320 mg. (12.9%).

II と三臭化リンとの反応 II 200 mg. を CHCl_3 30 ml. に溶かし, 氷冷下 PBr_3 を加え, のち 20 min. 加熱還流. 冷後氷片をうかべた NH_3 水と振り, CHCl_3 層を分取, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣はベンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製. さらにベンゼン+石油ベンジンから再結晶, 無色粒状結晶, m.p. $178\sim 179^\circ$ (lit.²⁾ m.p. $181\sim 183^\circ$). 別途に合成²⁾ した 5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (V) と一致する. 収量 50 mg. (26.8%).

III と三臭化リンとの反応 III 200 mg. について前と同様に処理. 石油ベンジンから再結晶, 無色粒状結晶. m.p. $88\sim 89^\circ$ (lit.²⁾ m.p. $88\sim 89^\circ$). 別途に合成した 8-nitro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (VII) と一致する. 収量 127 mg. (68.2%).

IV と三臭化リンとの反応 IV 200 mg. について前と同様に処理. 石油ベンジンから再結晶, 無色針状結晶. m.p. $61\sim 63^\circ$. 後記のように合成した 9-bromo-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (IX) と一致する. 収量 60 mg. (27.8%).

IV の接触還元 IV 100 mg. を MeOH 60 ml. に溶かし, Raney Ni (Ni-Al 合金 1.0 g. からつくる) を触媒として常温常圧下に接触還元. 反応終了後, 触媒を濾去, 溶媒を留去, 残渣は CHCl_3 に溶かし, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, ベンゼン+石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. m.p. $175\sim 176^\circ$. 後記のように合成した 9-amino-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (X) と一致する. 収量 50 mg. (62.5%).

3) J. A. Moore, L. D. Kornreich: Tetrahedron Letters, **1963**, 1277 (C. A., **59**, 15256h (1963)).

4) M. Lamant: Ann. Chim. (Paris) [13] **4**, 87 (1959) (C. A., **54**, 14150i (1960)).

36
9-Amino-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (X)*² anthranilonitrile (XI) 2.2 g. を cyclopentanone (XII) 1.6 g. に溶かし, 無水 ZnCl_2 2.5 g. を加え, 100° に 5 min. 加熱, 生成する塊を乳鉢でくだき, 20% NaOH を加え, 多量の CHCl_3 で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, ペンゼンから再結晶. 無色針状結晶. m.p. $175\sim 176^\circ$ (lit.⁴⁾ m.p. 181° . $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (X) Anal. Calcd.: C, 78.23; H, 6.57; N, 15.21. Found: C, 78.0; H, 6.6; N, 15.3. 収量 3.2 g. (85.8%).

2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]quinolin-9-ol (XIII)⁴⁾ X 4.0 g. を 25% H_2SO_4 20 ml. に溶かし, 氷冷下 NaNO_2 3.2 g., H_2O 8 ml. の溶液を少しずつ加え, のち 100° に 30 min. 加熱. 冷後 NH_3 水でアルカリ性とし析出する結晶を濾取. 無色針状結晶. m.p. $325\sim 327^\circ$ (lit.⁴⁾ m.p. 327° . 収量 2.8 g. (69.6%).

9-Bromo-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (IX) XIII 100 mg. を PBr_3 1.0 g. に溶かし, 120° に 15 min. 加熱. のち氷片をうかべた NH_3 水中で分解, CHCl_3 で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣はペンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製. 無色針状結晶, m.p. $65\sim 66^\circ$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NBr}$ (X) Anal. Calcd.: N, 5.65. Found: N, 5.6. 収量 30 mg. (22.4%).

本研究の研究費の一部は昭和41年度文部省科学研究費(特定研究(I))によった. 元素分析を施行された成田九州男, 鈴木浩子, 加藤智枝の三氏に感謝します.

静岡薬科大学

*² 栗崎恵子実験記録.