含窒素異項環縮合 γ -ピロン誘導体 (第4報¹⁾) 1(or 4)*H*-Pyranoquinolin-
1(or 4)-one 誘導体 その3

野呂 (旧姓清水) 和子, 福島清吾
静岡薬科大学²⁾

Nitrogen-Containing Heterocyclic γ -Pyrone Derivatives. IV.¹⁾

1(or 4)*H*-Pyranoquinolin-1(or 4)-one Derivatives. (3)

KAZUKO NORO (née SHIMIZU) and SEIGO FUKUSHIMA

Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received September 6, 1969)

Condensation of 8-hydroxy-2(1*H*)-quinolone (VII) and ethyl *trans*-3-chlorocrotonate results in cyclization of the 1-position of the quinoline ring with oxazole ring to form ethyl 2-(2-methyl-4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolyl)acetate (VIII) and not ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-8-quinolyloxy)crotonate (IX). Heating of 2-(2-methyl-4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]acetic acid (X), obtained by hydrolysis of VIII, in polyphosphoric acid ester produced 2-methyl-9-ethoxy-4*H*-pyrano[3,2-*h*]quinolin-4-one (XI). By a similar method, 3-methyl-9,10-dihydro-1*H*-pyrano[2,3-*h*]quinolin-1,9-dione (XVII) was obtained from 7-hydroxy-2(1*H*)-quinolone (XIV).

キノリン環のベンゼン部に水酸基 2 個を有する 6,8-quinolinediol (I) から 3-methyl-6-hydroxy-1*H*-pyrano [3,2-*f*] quinolin-1-one (II) の合成については第 1 報³⁾ で報告した。

今回は 8-hydroxy-2(1*H*)-quinolone および 7-hydroxy-2(1*H*)-quinolone を出発物質とし γ -ピロン誘導体の合成を試み興味ある結果を得た。

Chart 1

著者らは前報¹⁾で 8-quinolinelol (III) と ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を縮合し ethyl 3-(8-quinolyloxy) crotonate (IV) を得, ついで加水分解により 3-(8-quinolyloxy) crotonic acid (V) に導く. ここに得られた V をポリリン酸エステル⁴⁾ (以下 PPE と略す) 中で加温し, angular に閉環した 2-methyl-4*H*-pyrano [3,2-*h*]

1) 第 3 報: 清水和子, 福島清吾, 薬誌, 87, 1079 (1967).

2) Location: Oshika, Shizuoka.

3) 福島清吾, 清水和子, 薬誌, 86, 114 (1966).

4) Y. Kanaoka, M. Machida, O. Yonemitsu, Y. Ban, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1065 (1965).

quinolin-4-one (VI) の合成について述べた。

この方法に準じ 8-hydroxy-2(1H)-quinolone (VII) を炭酸カリウム存在下、メチルエチルケトン中で ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を作用すると mp 80.5—81.5° の物質が得られた。その組成は ethyl *trans*-3-chlorocrotonate 1 モルが縮合した $C_{15}H_{15}O_4N$ に一致することから ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-8-quinolyloxy)-crotonate (IX) と思われたが、核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略す) を IV と比較すると Fig. 1 に示すようにビニールプロトンに相当する τ : 5.19 付近のシグナルが認められないことから IX の構造は否定される。また τ : 7.93 のメチルプロトンが singlet であることなどからこの縮合体はキノリンの 1 位と閉環した ethyl 2-(2-methyl-4-oxo-2-oxazolo [5,4,3-*i,j*] quinolyl) acetate (VIII) の構造が考えられる。なお、 τ : 6.77 (doublet) 1 プロトンと τ : 6.20 (doublet) の 1 プロトンは oxazol 環の 2 位に直結したメチレン基に基づくシグナルで 2 個のプロトンはキノリン環のカルボニル基の影響で非等価のためである。⁵⁾ すなわち、8-hydroxy-2(1H)-quinolone (VII) と ethyl *trans*-3-chlorocrotonate との反応で得られた物質は VIII と推定される。また VIII をアルカリで加水分解して得られた mp 154—156° のカルボン酸 (X) も NMR からビニールプロトンの存在が認められないこと、およびその組成が $C_{15}H_{11}O_4N$ に一致することから X は 2-(2-methyl-4-oxo-2-oxazolo [5,4,3-*i,j*] quinolyl) acetic acid と推定した。ここに得られた X を PPE 中で水浴上 1 時間加温すると mp 184—186° の物質が得られた。その組成は $C_{15}H_{13}O_3N$ に一致し、赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略す) は 1650 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収が認められる。また、NMR を VI と比較すると Fig. 1 に示すように τ : 3.69 に γ -ピロン環の 3 位のプロトンの存在、およびキノリン環の 3,4 位のプロトンと 5,6 位のプロトンの存在が認められる。またエチル基の存在も明らかである。以上のことから N-エチル体 (XII) も考えられるが紫外吸収スペクトル (以下 UV と略す) を VI と比較するとほぼ一致することから X を PPE 中で加温して得られた物質は 2-methyl-9-ethoxy-4H-pyrano [3,2-*h*] quinolin-4-one (XI) である。この XI の生成はエチルカチオンが X のキノリン環の 2 位の酸素に攻撃し、ついで oxazol 環の 2 位の炭素と窒素の結合が切れ γ -ピロン環に閉環したと考えられる。なお、この反応で XI の他に高融点の 2-methyl-9-hydroxy-4H-pyrano [3,2-*h*] quinolin-4-one と思われる物質が得られたが少量のため精査するにいたらなかった。

一方、VIII を PPE 中で加温すると X の場合と同様にエチルカチオンの攻撃、ついで oxazol 環の開環した

Chart 2

5) G.A. Ellestand, M.P. Kunstmann, H.A. Whaley, E.L. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1325 (1968).

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of IV, VI, VIII and XI (in CDCl_3)

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of VI and XI (in EtOH)

----: VI —: XI

生成物が得られるという予想のもとに行なったところ、大部分原料回収であったが mp $83-84.5^\circ$ の物質少量が得られた。その組成は $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ に一致し、NMR から $\tau: 5.39$ にビニールプロトンの存在、およびエチル基が1個増加したことなどから ethyl 3-(2-ethoxy-8-quinolyloxy) crotonate (XIII) と推定される。

つぎに、7-hydroxy-2-(1H)-quinolone (XIV) も同様にメチルエチルケトン中、ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を縮合し、ethyl 3-(1,2-dihydro-2-oxo-7-quinolyloxy) crotonate (XV) を得、XV を加水分解して得られた 3-(1,2-dihydro-2-oxo-7-quinolyloxy) crotonic acid (XVI) は精製することなく PPE 中で水浴上加温すると mp $270-272^\circ$ (decomp.) の物質 (XVII) が得られた。その組成は $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ に一致し、IR では γ -ピロン環のカルボニル基に基づく吸収が 1650 cm^{-1} に認められ、NMR は Fig. 3 に示すように XVII の構造を裏付けている。したがって XVI の閉環で得られた XVII は 3-methyl-9,10-dihydro-1H-pyrano [2,3-*b*] quinolin-1,9-dione

Chart 3

である。なお、PPE の代りに塩化アセチル中、少量の過塩素酸を加え室温放置しても同様に XVII が得られた。

以上のように 8-hydroxy-2(1*H*)-quinolone と ethyl *trans*-3-chlorocrotonate との反応は他の quinolinol の場合と異り oxazol 環を生成すること、および PPE 中で oxazol 環が開環し γ -ピロン環に閉環することは非常に興味がある。また、7-hydroxy-2(1*H*)-quinolone の場合は予想通りに反応が進行し 3-methyl-9-hydroxy-1*H*-pyrano [2,3-*h*] quinolin-1-one が得られた。

Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of XVII (in CDCl_3)

実験の部⁶⁾

Ethyl 2-(2-Methyl-4-oxo-2-oxazole [5,4,3-*i*, *j*]quinolyl)acetate (VIII) 8-Hydroxy-2(1*H*)-quinolone (VII) 1.0 g を乾燥メチルエチルケトン 30 ml に溶解。乾燥 K_2CO_3 7.0 g を加え攪拌還流下、ethyl *trans*-3-chlorocrotonate 1.5 g とメチルエチルケトン 10 ml の混液を少量ずつ滴加、滴加後さらに 8 hr 攪拌還流、 K_2CO_3 を濾去しメチルエチルケトンを留去、残渣をアルミナカラムクロマト (溶媒: CHCl_3) 精製、流出物を石油ベンジン (bp 60—80°) から再結晶すると VIII 1.06 g (62%) を得。淡黄色プリズム晶, mp 80.5—81.5°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 66.09; H, 5.49; N, 5.01. NMR⁷⁾ (15% solution in CDCl_3) τ : 9.06 (3H, triplet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 7.93 (3H, singlet, CH_3), 6.77 (1H, doublet, $J=16.5$ cps, $>\text{C}(\frac{\text{H}}{\text{H}})$), 6.20 (1H, doublet, $J=16.5$ cps, $>\text{C}(\frac{\text{H}}{\text{H}})$), 6.04 (2H, quartet, $J=7.0$ cps, CH_2-CH_3).

2-(2-Methyl-4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i*, *j*]quinolyl)acetic Acid (X) VIII 0.5 g を MeOH 5 ml, 10% NaOH 5 ml 中水浴上 1 hr 還流、水で稀釈し AcOH 中和、エーテル抽出、 Na_2SO_4 乾燥後エーテルを留去しベンゼンから再結晶すると X 0.3 g (67%) を得。白色プリズム晶, mp 154—156°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.81; H, 4.46; N, 5.72. NMR (8% solution in CF_3COOH) τ : 7.75 (3H, singlet, CH_3), 6.38 (1H, doublet, $J=16.5$ cps, $>\text{C}(\frac{\text{H}}{\text{H}})$), 5.85 (1H, doublet, $J=16.5$ cps, $>\text{C}(\frac{\text{H}}{\text{H}})$).

2-Methyl-9-ethoxy-4*H*-pyrano [3,2-*h*]quinolin-4-one (XI) X 0.37 g を PPE 5.0 g 中で水浴上 1.5 hr 加温、反応液は徐々に着色し赤紫色になる。反応後水中に注ぎ NaHCO_3 中和、 CHCl_3 抽出、 Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去、赤褐色残渣をシリカゲルカラムクロマト (溶媒: CHCl_3) 精製。流出物を EtOH から再結晶すると XI 80 mg (22%) を得。淡黄色針状晶, mp 184—186°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.55; H, 5.12; N, 5.42. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1650 (KBr). NMR (8% solution in CDCl_3) τ : 8.49 (3H, triplet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 7.44 (3H, doublet, $J=0.5$ cps, CH_3), 5.43 (2H, quartet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.69 (1H, multiplet, H_a), 2.99 (1H, doublet, $J=9.0$ cps, H_b), 2.46 (1H, doublet, $J=8.3$ cps, H_c), 2.02 (1H, doublet, $J=9.0$ cps, H_d), 2.00 (1H, doublet, $J=8.3$ cps, H_e). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 215 (4.47), 258 (4.44), 275 (4.49), 317 (3.30), 330 (3.38).

この他に CHCl_3 水に不溶の高融点物質少量を得た。

Ethyl 3-(2-Ethoxy-8-quinolyloxy)crotonate (XIII) VII 0.2 g を PPE 2.0 g 中で水浴上 1.5 hr 加温後水中に注ぎ、 NaHCO_3 中和、 CHCl_3 抽出、 Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去、白色残渣をアルミナカラムクロマト分離、展開溶媒としてベンゼンを用い先に流出した結晶を少量の MeOH から再結晶すると XIII 20 mg (8%) を得。白色針状晶, mp 83—84.5°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Found: C, 68.10; H, 6.36; N, 4.61. NMR (4% solution in CCl_4) τ : 8.82 (3H, triplet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 8.60 (3H, triplet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 7.44 (3H, doublet, $J=0.5$ cps, CH_3), 6.04 (2H, quartet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.56 (2H, quartet, $J=7.0$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.39 (1H, multiplet, $=\text{CH}-$). 後から流出した部分から原料 (VII) を 0.1 g (50%) 回収。

Ethyl 3-(1,2-Dihydro-2-oxo-7-quinolyloxy)crotonate (XV) 7-Hydroxy-2(1*H*)-quinolone (XIV) 0.7 g, ethyl *trans*-3-chlorocrotonate 1.0 g から VIII の場合と同様の条件下で縮合し、 K_2CO_3 を濾去、メチルエチルケトンを留去し残渣をアルミナカラムクロマト (溶媒: CHCl_3) 精製。流出物をベンゼンから再結晶すると XV 0.6 g (50%) を得。無色針状晶, mp 213—214°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 65.93; H, 5.47; N, 5.15.

3-Methyl-9,10-dihydro-1*H*-pyrano[2,3-*h*]quinolin-1,9-dione (XVII) XV を VIII の場合と同様に MeOH-

6) 融点は未補正。

7) 日本電子 JNM-C-60-H を使用。周波数 60 Mc, 内部基準として tetramethylsilane を使用。

10% NaOH 中で水浴上 1 hr 還流後 AcOH 中和し 3-(1,2-dihydro-2-oxo-7-quinolyloxy)crotonic acid (XVI) に相当する褐色結晶を得たが精製困難のため粗結晶のまま閉環。

(1) PPE による方法——粗 XVI 0.35 g を PPE 5.0 g 中で水浴上 1.5 hr 加温、後水中に注ぎ NaHCO₃ 中和、CHCl₃ 抽出、Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ 留去、残渣を EtOH から再結晶すると XVII 0.1 g を得。淡褐色針状晶、mp 270—272° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₃H₉O₃N: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.17. Found: C, 68.80; H, 4.05; N, 6.10. IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1650 (KBr). NMR (3% solution in CDCl₃) τ : 8.10 (1H, broad. >NH), 7.60 (3H, doublet, $J=0.5$ cps, CH₃), 3.80 (1H, multiplet, CH-). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 225 (4.42), 257 (4.35), 338 (4.06), 350 (4.10).

(2) AcCl-HClO₄ による方法——粗 XVI 0.18 g AcCl 3 ml に氷冷下 70% HClO₄ 5 滴を加え室温に 3 日間放置、氷水中に注ぎ NaHCO₃ 中和、析出結晶をろ取、活性炭処理し EtOH から再結晶すると XVII 60 mg を得。

謝辞 終りに元素分析を担当された成田九州男、鈴木浩子、河村久代の諸氏、UV を測定された豊田孝子氏、NMR を測定された赤堀幸男教授、ならびに風間舜介、片山誠二の諸氏に感謝致します。