4-Hydroxy-2(1H)-quinolone 誘導体の合成¹⁾

西村温樹, 永井保嵩, 鈴木 隆, 沢山忠弘

大日本製薬株式会社中央研究所²⁾

Synthesis of 4-Hydroxy-2(1H)-quinolone Derivatives¹⁾

HARUKI NISHIMURA, YASUTAKA NAGAI, TAKASHI SUZUKI and TADAHIRO SAWAYAMA

Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received October 22, 1969)

3,3-Disubstituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones were prepared by alkylation of 3-substituted-4-hydroxy-2(1H)-quinolones or cyclization of 2,2-disubstituted malonanilic acids with PPA.

Degradation of 3-nitro-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione(XXV) was studied as shown in Chart 2.

Synthesis of 3-phenyl-4-hydroxy-2(1H)-quinolone(XI) derivatives having substituted benzene, and aminoalkylation and acylation of XI were carried out.

The deshielding influence of 4-hydroxy group of 4-hydroxy-2(1H)-quinolones to 5-proton in nuclear magnetic resonance (NMR) spectra was discussed.

Methprylone,³⁾ pyrithyldione⁴⁾ などのごとく piperidine-2,4-dione 誘導体のうちには中枢神経抑制作用を有する化合物が知られている。著者らは薬理活性を検討する目的で 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione 誘導体, およびその原料である 3-substituted-4-hydroxy-2-quinolone のうち当所で中枢作用をみい出した 3-phenyl-4-hydroxy-2-quinolone (XI)⁵⁾ の誘導体を合成し興味ある知見を得たので報告する。

すでに特許⁶⁾ で 3,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione は報告されているが alkyl 基の置換位置の証明はされていない。⁷⁾

3-Ethyl-4-hydroxy-2-quinolone (I)⁸⁾ に苛性ソーダの存在下 allyliodide を作用して得た allyl 化体 (II) は赤外吸収 (IR) スペクトルで $\nu_{C=O}$ と思われる吸収を 1658 cm^{-1} と 1692 cm^{-1} とに有するが, amylbromide を作用した amyl 化体 (III) は 1645 cm^{-1} に 1 本有するのみで, 両者の間で alkyl 基の置換位置の異なることが考えられる。I がメタノール中 NaBH_4 による還元抵抗するのに対し II が容易に還元されて中性物質 (IV) を与えることより allyl 基は 3 位に入ったと考えられる。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでも II の allyl 基のメチレンプロトンは $\tau 7.23$ (2H, doublet) にあらわれる。III の amyl 基の置換メチレンのプロトンは $\tau 5.96$ (2H, triplet) にあらわれ 3 位ではない。III については, III の methyl iodide による methyl 化体 (V) と 1-methyl-3-ethyl-4-hydroxy-2-quinolone (VI)⁹⁾ の amyl 化体とが一致することより amyl 基は 1 位には入っていない。V の紫外吸収 (UV) スペクトルを測定すると $274\text{ m}\mu$ と $283\text{ m}\mu$ に吸収極大を有し, 0.2M 塩酸の存在

1) 本報の前半は日本薬学会第 86 年年会で発表, 仙台, 1966 年 10 月。

2) Location: Ebie-hami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

3) H. Frick, A.H. Lutz, U.S. Patent 2680116 (1954) [C.A., 49, 7603 (1955)].

4) E. Preiswerk, O. Schnider, U.S. Patent 2090068 (1937) [C.A., 31, 7196 (1937)].

5) P. Baumgarten, W. Kärger, Chem. Ber., 60, 832 (1927).

6) a) F. Hoffmann-La Roche and Co., Basel, Swiss Patent 216826 (1941) [C.A., 42, 6382 (1948)]; 221850, 221851 (1942) [C.A., 43, 3472 (1949)]; b) L.F. Wiggins, Wargrave, J.W. James, Langley, R.W. Temple, U.S. Patent 3133928 (1964) [C.A., 61, 6997 (1964)].

7) T. Kappe, H. Sterk, E. Ziegler, Monatsh., 99, 1950 (1968) に I の alkyl halide による alkyl 化が報告され, 3 位の di 置換の証明があり本報の知見と重複する部分があるが著者らは脚注 1 に示すとおりすでに発表済であるので省かずに報告する。

8) 太用達男, 森 陽, 東京薬科大学年報, 8, 34 (1958).

下でもシフトしないところから Clarke らの報告⁹⁾ より判断して amyl 基は 4 位のヒドロキシ基に入ったことがわかる. なお IV では 1692 cm^{-1} の $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が消失し, あらたに 3230 cm^{-1} に ν_{OH} の吸収があらわれる.

Chart 1

I に苛性ソーダの存在下種々の alkyl および aralkyl halide を作用したところ methyl iodide, propargyl bromide および benzyl bromide では 3-methyl 体 (VII), 3-propargyl 体 (VIII) および 3-benzyl 体 (IX) を, octyl bromide では 4-octyloxy 体 (X) を得た.

また XI に methyl iodide を作用して 3-methyl 体 (XII) と 4-methoxy 体 (XIII) を 1:4 の割合で, allyl iodide を作用して 3-allyl 体 (XIV) と 4-allyloxy 体 (XV) を 5:1 の割合で得た. 以上の化合物について 3-alkyl 体か 4-alkoxy 体かは IR スペクトルで 1700 cm^{-1} 附近の $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収の有無により判別した. なお溶媒は水または 50% エタノールを用いたが溶媒による影響については検討しなかった.

以上の事実は親電子性が大で立体障害の小なる基は 3 位に, 親電子性が小で立体障害の大なる基は 4 位のヒドロキシ基に入り立体障害と試薬の親電子性とのかねあいにより入る位置が異なるものと考えられる. そこで任意の

9) E.A. Clarke, M.F. Grundon, *J. Chem. Soc.*, 1964, 4190.

基を 3 位に入れるのは必ずしも容易でないところから、より確実に副生物のまじらない 3,3-di 置換体の合成法を検討した。

まず 2,2-diethylmalonanilic acid (XVII)¹⁰⁾ をチオニルクロリドで酸クロリドにみちびき Friedel-Crafts 反応を試みたが目的物は得られなかった。そこで XVII をポリリン酸 (PPA) と 130° に 3 時間加熱したところ 84% の収率で 3,3-diethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione (XXI)⁷⁾ を得た。同様に diethyl malonic acid または ethyl phenyl malonic acid より合成した malonanilic acid 誘導体 (XVIII—XX) を PPA で処理して 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione 誘導体 (XXII—XXIV) を合成した。

ついで Ziegler ら¹¹⁾ が 3-chloro-4-hydroxy-2-quinolone をニトロ化して 3-chloro-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione を得ている方法に準じ、XI の酢酸中硝酸によるニトロ化を試みたところニトロ基が 3 位に入った 3-nitro-3-phenyl 体 (XXV) を得た。XXV も 3-chloro-3-nitro 体に似て反応性に富むことをみい出した。すなわちパラジウム炭による接触還元または塩化第一錫と塩酸による還元により脱ニトロ化して XI を回収した。また XXV を酢酸中加熱すると IR スペクトルで 1729 cm⁻¹ および 1707 cm⁻¹ に $\nu_{C=O}$ の吸収を、3420 cm⁻¹ に ν_{OH} の吸収を有する 3-hydroxy-3-phenyl 体 (XXVI) を与えた。XXVI を 30% 苛性ソーダと加熱すると安息香酸を得るがこれは 3 位の phenyl 基から誘導されたものと考えられる。XXV にエタノール中 sodium ethoxide を作用すると環が開裂して N-(α -nitrophenylacetyl)anthranilic acid (XXVII) およびその ethyl ester (XXVIII) を得た。XXVIII は IR スペクトルで 1705 cm⁻¹ にエステル・カルボニル、1689 cm⁻¹ にアミド・カルボニルの吸収を有し、NMR スペクトルでは τ 3.68 (1H, singlet) にニトロ基のつけ根のプロトンの signal があらわれ、また α -nitrophenylacetamido 基のオルト位のプロトンと考えられる signal が τ 1.35 (1H, quartet) に低磁場シフトしてあらわれる。XXVII はパラジウム炭による接触還元により脱ニトロ化して N-phenylacetyl anthranilic acid (XXIX)¹²⁾ を与えた。

XXVII を無水酢酸と加熱すると IR スペクトルで $\nu_{C=O}$ の吸収を 1763 cm⁻¹ に有することおよび元素分析値より 2-benzoyl-4H-benzo[d]-1,3-oxazin-4-one (XXX), および $\nu_{C=O}$ の強い吸収を 1778 cm⁻¹ に有し、NMR スペクトルで τ 7.80 (3H, singlet) にアセチル基のメチルプロトンをも有することおよび元素分析値より 2-(α -acetoxymino) benzyl 体 (XXXI) と推定される物質を得た。XXX は XXXI の加水分解により生成したものと考えられる。

ついで XI に中枢作用を有することをみい出したので、薬理作用を調べる目的で Chart 3 に示すとおりそれぞれ対応する aniline 誘導体と phenylmalonic acid diethyl ester 誘導体とを 260—300° に 2—3 時間加熱す

10) H. Staudinger, E. Ott, *Chem. Ber.*, **41**, 2209 (1908).

11) T. Kappe, E. Ziegler, *Monatsh.*, **95**, 415 (1964).

12) H. Diesbach, J. Gross, W. Tschannen, *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1050 (1951).

ることにより XI の誘導体 (XXXII—XLIV) を得た. XI にヒドロキシ基を導入した化合物としては *p*-acetoxyaniline または *m*-benzoyloxyaniline と phenylmalonic acid diethyl ester とより XI の acyloxy 体を合成し, ついで 10% 苛性ソーダで加水分解することにより XI の 6-ヒドロキシ体 (XLV) および 7-ヒドロキシ体 (XLVI) を得た. また anthranilic acid methyl ester と 3-pyridyl acetic acid ethyl ester または 2-furyl acetic acid ethyl ester とを Na の存在下 100—120° に 1.5 時間加熱することにより 3-(3-pyridyl) 体 (XLVII) および 3-(2-furyl) 体 (XLVIII) を得た.

さらに XI にジオキサン中 NaH の存在下 dialkylaminoalkyl halide を作用することにより 4-dialkylaminoalkoxy 体 (XLIX, L) を得た. 1 位に dialkylaminoalkyl 基を有する誘導体を合成する目的で N-dialkylamino propyl aniline と phenylmalonic acid diethylester とを 300° に加熱するか, または前記 aniline 誘導体と phenylmalonic acid とをオキシン塩化磷で処理してみたが目的物は得られなかった. そこで, XI にジオキサン中 2 倍モルの NaH の存在下 2 倍モルの dialkylaminoalkyl halide を作用して 4 位のヒドロキシ基と 1 位に同基を導入して中間体 (LI, LII) を合成し, 塩酸で加水分解することにより目的の 1-dialkylaminoalkyl 体 (LIII, LIV) を得た.

また XI にピリジンの存在下それぞれ対応する aliphatic acid anhydride または aliphatic acid chloride を作用して 4-acyloxy 体 (LV—LIX) を, 苛性ソーダの存在下それぞれ対応する chloroformic acid ester 類を作用して 4-alkoxy- および 4-aryloxycarbonyloxy 体 (LX—LXIII) を得た. またピリジン中対応する N,N-dialkylcarbamoyl chloride を作用して 4-(N,N-dialkylcarbamoyloxy) 体 (LXIV, LXV) を合成した.

太田ら¹³⁾ は 3-substituted-4-hydroxy-2-quinolone 類をアシル化した場合アシル基は 4 位のヒドロキシ基に入

13) 太田達男, 宮崎利夫, 森 陽, 東京薬科大学年報, 4, 255 (1954).

Chart 4

Chart 5

ることを UV スペクトルより証明している。著者らは NMR スペクトルを測定してみたところ 3-substituted-4-hydroxy 体では 5 位プロトンが τ 2.0 附近へ低磁場シフトするのに対し、アシル化体ではシフトしないことからアシル基が 4 位のヒドロキシ基に入ったことを確認した。

2-Alkoxy-4-quinolone 類と 4-alkoxy-2-quinolone 類とは NMR スペクトルを測定すると、前者で 5 位プロトンの低磁場シフトが大であることより両者を判別することが出来ると報告されているが^{9,14)} Table I に示すごとく 3-substituted-4-hydroxy-2-quinolone 類で 4 位がエノール型ヒドロキシ基であると考えられるにかかわらず 4 位カルボニル体である 2-alkoxy-4-quinolone 類について報告されている^{9,14)} と同程度に 5 位プロトンが低磁場シフトすることをみ出した。3 位に置換基のない化合物 (LXVI) では 4-alkoxy-2-quinolone 類と同程度のシフトしか示さない。ヒドロキシ基による低磁場シフトについては岡本ら¹⁵⁾ が 6 α -hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione で 4 位のビニルプロトンが 6 α -ヒドロキシ基により 0.45 ppm 低磁場シフトすることを報告している。なお前記化合物でシフトするのが 5 位プロトンであることは、他の化合物では quartet としてあらわれた signal が 3-phenyl-4-hydroxy-6-methyl-2-quinolone (LXIX) では doublet となることより明らかである。4 位がエノール型ヒドロキシ基であることは NMR スペクトル測定に用いた溶媒であるジメチルスルホキシド (DMSO) 中での 4-hydroxy-2-quinolone 類の UV スペクトルを測定すると、吸収曲線が 4-alkoxy-2-quinolone 類のそれとよく類似しており V について述べた際引用した Clarke らの報告⁹⁾ より 4-hydroxy-2-quinolone の構造で

TABLE I. NMR and UV Spectral Data of 4-Hydroxy-2-quinolone and 4-Methoxy-2-quinolone Derivatives

Compd. No.	R_1	R_2	R_3	τ -Value (C ₅ -H)	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ	Solvent
LXVI ^{a)}	H	H	H	2.18	273	2900	278	2500	328	3000	DMSO
I	H	C ₂ H ₅	H	2.09	274	3100	285	3100	322	3200	DMSO
XI	H	Ph	H	2.03			287	4100	331	4100	DMSO
LXVII ^{b)}	H	H	CH ₃	2.22	268	2700	277	2500	322	2900	DMSO
LXVIII ^{c)}	H	C ₂ H ₅	CH ₃	2.30	271	2900	280	2900	328	3000	DMSO
XIII	H	Ph	CH ₃	2.18			284	4200	336	3900	DMSO
VI	CH ₃	C ₂ H ₅	H	1.97	278	3700	288	3800	320	3500	DMSO
VI	CH ₃	C ₂ H ₅	H	1.93							CDCl ₃

a) J.N. Ashley, W.H. Perkin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 382.

b) F. Arndt, L. Ergener, O. Kutlu, *Chem. Ber.*, **86**, 951 (1953).

c) 太田達男, 薬誌, **73**, 63 (1953).

14) A.V. Robertson, *Australian. J. Chem.*, **16**, 451 (1963) [*C.A.*, **59**, 4704 (1963)].

15) T. Okamoto, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 643 (1963).

あると考えられる。カルボニル基は DMSO と強く会合することが知られているが、1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione 類の NMR スペクトルを DMSO 中で測定すると重クロロホルム中で測定した場合と異り 5 位プロトンが低磁場シフトしない。この事実から 4-hydroxy-2-quinolone 類が 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione の構造をとっていないこともわかる。

実験の部¹⁶⁾

3-Ethyl (or Phenyl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolone (I, XI) と Alkyl (or Aralkyl) Halide との反応 (Table II)

¹⁵⁾ と当モルの NaOH, 当モルの halide および少量の Cu 粉の混合物に水または 50% EtOH をを加え水浴上 3 hr 加熱後, 溶媒に 50% EtOH を用いた場合は半量まで濃縮, ether 抽出, Na₂SO₄ で乾燥, ether を留去, 残渣を適当溶媒より再結晶. II: IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1658, 1692 (KBr). NMR (in CDCl₃) τ : 7.23 (2H, doublet, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). III: IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1645 (KBr). NMR (in CDCl₃) τ : 5.96 (2H, triplet, $-\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). II, VII—IX: NMR (in DMSO) τ : >2.15 (C₅-H).

TABLE II.

Compd. No.	A or B	R	R'X	Solvent	mp (°C)	Yield (%)
II	A	Et	CH ₂ =CHCH ₂ I	H ₂ O	98	40
III	B	Et	CH ₃ (CH ₂) ₄ Br	H ₂ O	118	28
VII	A	Et	CH ₃ I	50% EtOH	106—107	20
VIII	A	Et	CH≡CCH ₂ Br	50% EtOH	146—148	29
IX	A	Et	-CH ₂ Br	H ₂ O	134—134.5	34
X	B	Et	CH ₃ (CH ₂) ₇ Br	50% EtOH	90—91	6
XII	A	Ph	CH ₃ I	50% EtOH	201—202	4.3
XIII	B	Ph	CH ₃ I	50% EtOH	235—237	17
XIV	A	Ph	CH ₂ =CHCH ₂ I	H ₂ O	161—162	19
XV	B	Ph	CH ₂ =CHCH ₂ I	H ₂ O	177—177.5	3.6
XVI	B	Ph	CH ₃ (CH ₂) ₄ Br	H ₂ O	169—171	15

Compd. No.	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
II	(C ₂ H ₅) ₂ O + petr. (C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ^(a)						
III	(C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	74.09	8.16	5.40	73.82	7.99	5.55
VII	(C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N	70.91	6.45	6.89	71.16	6.55	6.95
VIII	(C ₂ H ₅) ₂ O + MeOH	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N	73.99	5.77	6.16	73.63	5.71	5.93
IX	(C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N	77.39	6.13	5.01	77.54	6.21	5.06
X	petr. (C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N	75.71	9.03	4.65	75.69	9.02	4.75
XII	MeOH	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N	76.47	5.22	5.57	76.23	5.27	5.68
XIII	MeOH	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N	76.47	5.22	5.57	76.49	5.39	5.60
XIV	MeOH + (C ₂ H ₅) ₂ O	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N	77.96	5.45	5.05	77.92	5.43	4.84
XV	MeOH	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N	77.96	5.45	5.05	77.81	5.41	5.14
XVI	EtOH	C ₂₀ H ₂₁ O ₂ N	78.14	6.89	4.56	78.34	6.98	4.52

a) lit.,^{6a)} mp 96—97°

16) 融点はすべて末補正, NMR スペクトルは Varian A-60 型により TMS を内部標準として測定.

3-Allyl-3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione (II)^{6a)} の NaBH₄ による還元 II 700 mg を水, MeOH それぞれ 20 ml の混液に溶解し, NaBH₄ 2 g を徐々に加える. 室温で 2 hr 攪拌し一夜放置, 析出した結晶を ether より再結晶, mp 137—140° の結晶 (IV) 505 mg (71%) を得. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₇O₂N: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found: C, 72.81; H, 7.26; N, 6.14. IR cm⁻¹: ν_{OH} 3230, $\nu_{\text{C=O}}$ 1659 (KBr). 酸, アルカリに不溶.

1-Methyl-3-ethyl-4-amyloxy-2(1H)-quinolone (V) i) VI⁸⁾ 1.33 g, amyl bromide 0.99 g, NaOH 0.26 g および Cu 粉 30 mg を水 20 ml に加え水浴上 3 hr 加熱, 冷後 CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 残渣をシリカゲル 20 g でカラムクロマトを行ない petr. ether-ether (6:1) 溶出部を集め, 油状物質 350 mg (20%) を得. *Anal.* Calcd. C₁₇H₂₃O₂N: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. Found: C, 74.89; H, 8.74; N, 4.98. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1641 (liq.). 薄層クロマトグラフィー (TLC)¹⁷⁾ で 1 spot を与える (*Rf*: 0.47).

ii) III 259 mg, NaH (52% in oil) 46 mg を dioxane 20 ml 中 3 hr 加熱還流する. ついで MeI 150 mg を加え 3 hr 加熱還流する. 不溶物を濾去, dioxane を留去, 残渣をシリカゲル 5 g でカラムクロマトを行ない petr. ether-ether (6:1) 溶出部を集め, 油状物質 55 mg (20%) を得. *Anal.* Found: C, 74.52; H, 8.41; N, 5.22. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1641 (liq.). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 230 (24500), 274 (3400), 283 (3300), 326 (3300). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH (0.2M in HCl)}}$ m μ (ϵ): 229.5 (23000), 274 (3300), 284 (3200), 324 (3300). 本品は TLC¹⁷⁾ で 1 spot を与える (*Rf*: 0.47).

2,2-Diethyl (or 2-Ethyl-2-phenyl)malonanilic Acid 類 (XVII—XX) (Table III) Diethyl (or ethylphenyl) malonic acid を CHCl₃ に溶解し, SOCl₂ 当モルを加え水浴上 3 hr 加熱還流する. CHCl₃ を減圧留去, 残渣を ether に溶解し 2 倍モルの aniline または対応する aniline 誘導体の ether 溶液を徐々に滴加する. 2 hr 室温で攪拌した後, 析出沈澱を濾去, 濾液を dil. NaOH で抽出, 水層を HCl 酸性にし ether で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, ether を留去, 残渣を適当溶媒より再結晶, XX はアルミナカラムクロマトを行ない ether 溶出部を集める.

3,3-Diethyl (or 3-Ethyl-3-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione 類 (XXI—XXIV) (Table IV) Malonanilic acid 誘導体 (XVII—XX) 1 g に PPA 6 ml を加え 130° に 3 hr 加熱する. 冷後, 氷水を加え ether で抽出, dil. NH₄OH で洗浄後, Na₂SO₄ で乾燥, ether を留去, 残渣を適当溶媒より再結晶.

3-Nitro-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione (XXV) XI⁵⁾ 20 g を AcOH 150 ml に懸濁し, conc. HNO₃ ($d=1.38$) 75 ml を加え, 室温で 2 hr 攪拌する. 反応液は黄色をおびてくる. 析出結晶を濾取, EtOH より再結晶, mp 170—171° の結晶 17.5 g (74%) を得. *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₀O₄N₂: C, 63.83; H, 3.57; N, 9.93. Found: C, 64.14; H, 3.61; N, 9.78. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1715, 1685; ν_{NO_2} 1565 (KBr).

XXV の還元 接触還元——XXV 1 g を EtOH 60 ml に懸濁させ 10% Pd-C 0.3 g の存在下接触還元, H₂ 1 当量を吸収, 触媒を濾去, AcOH で洗浄, 洗液を濾液と合し濃縮する. 残渣を AcOH より再結晶. mp 316—319° の結晶 0.75 g (89%) を得. 混融, IR スペクトルより XI であることを確認.

SnCl₂·H₂O-HCl による還元——XXV 1 g を AcOH 25 ml に溶解し, SnCl₂·H₂O 4.8 g を加えて後, HCl

TABLE III. 2-Substituted-2-ethylmalonanilic Acid Derivatives

$\begin{array}{c} \text{Et} \quad \text{R} \\ \quad \\ \text{R}_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOC}\cdot\text{COOH} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$						
Compd. No.	R	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent
XVIII	Et	CH ₃ O	H	136—137	24	(C ₂ H ₅) ₂ O
XIX	Et	Cl	Cl	170—171	24	(C ₂ H ₅) ₂ O
XX	Ph	H	H	oil	21	

Compd. No.	Formula	Analysis (%)							
		Calcd.				Found			
		C	H	N	X	C	H	N	X
XVIII	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N	63.38	7.22	5.28		63.74	7.34	5.30	
XIX	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ Cl ₂	51.33	4.97	4.61	23.31	51.34	5.00	4.43	22.98
XX	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N	72.06	6.05	4.94		71.76	5.92	4.81	

17) TLC は Merck 社製 Kieselgel G nach Stahl, 0.2 mm 上 *n*-hexane-AcOEt (1:1) で展開し, 10% H₂SO₄ +1% Ce(SO₄)₂ にて検出.

TABLE IV. 3-Substituted-3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione Derivatives

Compd. No.	R	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent
XXI	Et	H	H	131—133	84	(C ₂ H ₅) ₂ O
XXII	Et	H	CH ₃ O	152—153	65	(C ₂ H ₅) ₂ O
XXIII	Et	Cl	Cl	211—214	58	(C ₂ H ₅) ₂ O
XXIV	Ph	H	H	170—172	43	MeOH-(C ₂ H ₅) ₂ O

Compd. No.	Formula	Analysis (%)							
		Calcd.				Found			
		C	H	N	X	C	H	N	X
XXI	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ^{a)}	71.86	6.96	6.45		72.00	6.87	6.53	
XXII	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	67.99	6.93	5.66		67.86	6.79	5.59	
XXIII	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ NCl ₂	54.56	4.58	4.90	24.78	54.77	4.61	4.81	25.01
XXIV	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N	76.96	5.70	5.28		77.15	5.63	5.05	

a) lit.,⁷⁾ mp 132—133°

gas を飽和さす。2 weeks 放置後溶媒を減圧で留去、水を加えて析出する結晶を濾取、AcOH より再結晶して mp 316—318° の結晶 0.7 g (83%) を得。混融、IR スペクトルより XI であることを確認。

3-Hydroxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione (XXVI) XXV 1.3 g を AcOH 30 ml に溶解し 1.5 hr 加熱還流する。AcOH を減圧留去、残渣を EtOH より再結晶、mp 224—226°。収量 0.93 g (80%)。Anal. Calcd. C₁₅H₁₁O₃N: C, 71.14; H, 4.37; N, 5.53. Found: C, 71.42; H, 4.49; N, 5.56. IR cm⁻¹: ν_{OH} 3420; ν_{C=O} 1729, 1707 (KBr)。

XXVI の 30% NaOH による Hydrolysis XXVI 3 g を 30% NaOH 30 ml に加え 1.5 hr 加熱還流する。冷後 AcOEt で洗浄、水層を HCl 酸性となし析出結晶を濾取、mp 121—122°。収量 0.85 g (59%)。混融、IR スペクトルより安息香酸と確認。

N-(α-Nitrophenylacetyl)anthranilic Acid (XXVII) およびその Ethylester (XXVIII) XXV 10 g を Na 820 mg より製した NaOEt の EtOH 溶液 50 ml に溶解し 45 min 加熱還流する。EtOH を減圧留去、水を加え CHCl₃ で抽出、Na₂SO₄ で乾燥、CHCl₃ を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトを行ない CHCl₃ 溶出部より得た結晶を CHCl₃-petr.benzine より再結晶、mp 124—125° の結晶 (XXVIII) 2.8 g (24%) を得。Anal. Calcd. C₁₇H₁₆O₅N₂: C, 62.19; H, 4.91; N, 8.53. Found: C, 62.13; H, 4.75; N, 8.44. IR cm⁻¹: ν_{C=O} 1705, 1689; ν_{NO₂} 1575, 1369 (KBr)。NMR (in CDCl₃) τ: 8.65 (3H, triplet, -CH₂-CH₃), 5.72 (2H, quartet, -CH₂-CH₃), 3.68 (1H, singlet, -CH-NO₂), 1.35 (1H, quartet, C₃-H), 1.99 (1H, quartet, C₆-H)。

CHCl₃ 抽出後の水層を HCl 酸性となし CHCl₃ で抽出、Na₂SO₄ で乾燥、CHCl₃ を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトを行ない CHCl₃ 溶出部より得た結晶をテトラヒドロフラン (THF)-petr.ether より再結晶、mp 176—179° の結晶 (XXVII) 3.4 g (32%) を得。Anal. Calcd. C₁₅H₁₂O₅N₂: C, 60.00; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 60.45; H, 4.09; N, 9.61. IR cm⁻¹: ν_{C=O} 1702, 1663; ν_{NO₂} 1563, 1363 (KBr)。

XXVII の Pd-C による接触還元 XXVII 1 g を EtOH 30 ml に溶解し、10% Pd-C 0.3 g の存在下接触還元、H₂ 1 当量を吸収、触媒を濾去、濾液を濃縮、残渣を EtOH より再結晶、N-phenylacetyl anthranilic acid (XXIX) 0.7 g (82%) を得、mp 186—188° (文献値¹²⁾ 188°)。Anal. Calcd. C₁₅H₁₃O₃N: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.30; H, 5.06; N, 5.53. IR cm⁻¹: ν_{C=O} 1684, 1660 (KBr)。NMR (in DMSO-d₆) τ: 6.22 (2H, singlet, -COCH₂-Ph), 1.45 (1H, quartet, C₃-H), 2.02 (1H, quartet, C₆-H)。

2-Benzoyl-4H-benzo[d]-1,3-oxazin-4-one (XXX) および 2-(α-Acetoxyimino)benzyl-4H-benzo[d]-1,3-oxazin-4-one (XXXI) XXVII 9.4 g を Ac₂O 120 ml に溶解し、pyridine 0.5 ml を加え 2 hr 加熱還流する。Ac₂O を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトを行ない CHCl₃ 前半溶出部より得た結晶を EtOH より再結晶、mp 147—149° の結晶 (XXX) 1.9 g (26.5%) を得。Anal. Calcd. C₁₅H₉O₃N: C, 71.71; H, 3.61; N, 5.57.

Found: C, 71.65; H, 3.74; N, 5.48. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1763, 1670 (KBr).

クロマト CHCl_3 後半溶出部より得た結晶を EtOH より再結晶, mp 129—131° の結晶 (XXXI) 0.75 g (8.5 %) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 66.23; H, 3.92; N, 9.09. Found: C, 66.39; H, 4.16; N, 9.17. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1778 (KBr). NMR (in CDCl_3) τ : 7.80 (3H, singlet, $-\text{COCH}_3$).

3-Phenyl-4-hydroxy-2(1H)-quinolone 誘導体 (XXXII—XLIV) (Table V) Phenylmalonic acid diethyl-ester またはその誘導体とそれぞれ対応する当モルのアニリン誘導体とを 250—300° に 1—2 hr 加熱還流させる. 冷後析出結晶を適当溶媒より再結晶.

3-Phenyl-4,6(or 4,7)-dihydroxy-2(1H)-quinolone (XLV, XLVI) *p*-Acetoxyaniline 5.0 g, phenylmalonic acid diethyl ester 7.8 g を 300° に 2 hr 加熱する. 冷後析出結晶を EtOH で洗浄, ついで 10% NaOH 70 ml に溶解し水浴上 1 hr 加熱, 冷後 HCl 酸性とし析出結晶をろ取, EtOH より再結晶, mp 323—324° (decomp.) の結晶 (XLV) 0.9 g (11%) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$: C, 71.14; H, 4.37; N, 5.53. Found: C, 70.79; H, 4.40; N, 5.51.

TABLE V. 3-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone Derivatives

Compd. No.	R	R'	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent
XXXII	6-Cl	H	334—340 (decomp.)	80	DMF
XXXIII	7-Cl	H	323—325	87	DMF-EtOH
XXXIV	8-Cl	H	271—273	40	AcOH
XXXV	6-OCH ₃	H	319—326	74	AcOH
XXXVI	7-OCH ₃	H	308—315	91	DMF
XXXVII	6-Cl	2'-CH ₃	272—276	75	DMF
XXXVIII	7-Cl	2'-CH ₃	342—344	85	DMF-AcOH
XXXIX	8-Cl	2'-CH ₃	246—247	61	DMF-EtOH
XL	6-OCH ₃	2'-CH ₃	277—280	85	DMF-EtOH
XLI	7-OCH ₃	2'-CH ₃	>350	36	DMF
XLII	6-Cl	4'-CH ₃	>360	70	DMF
XLIII	7-Cl	4'-CH ₃	>360	61	DMF
XLIV	8-Cl	4'-CH ₃	275—276	59	AcOH

Compd. No.	Formula	Analysis (%)							
		Calcd.				Found			
		C	H	N	X	C	H	N	X
XXXII	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	66.31	3.71	5.16	13.05	66.11	3.97	5.37	12.84
XXXIII	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	66.31	3.71	5.16	13.05	66.18	3.78	5.10	13.24
XXXIV	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	66.31	3.71	5.16	13.05	66.16	3.95	5.13	13.16
XXXV	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	71.90	4.90	5.24		71.89	4.88	5.14	
XXXVI	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	71.90	4.90	5.24		71.79	4.90	5.21	
XXXVII	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	67.10	4.20	4.75	12.19
XXXVIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	66.93	4.26	5.03	12.10
XXXIX	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	66.95	4.21	4.64	12.04
XL	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	72.58	5.37	4.98		72.14	5.50	5.12	
XLI	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	72.58	5.37	4.98		72.80	5.48	5.07	
XLII	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	67.12	4.21	4.91	12.81
XLIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	66.89	4.23	4.91	12.74
XLIV	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	67.25	4.23	4.90	12.41	67.06	4.21	4.86	12.44

同様にして *m*-benzoyloxyaniline と phenylmalonic acid diethyl ester とを縮合後 10% NaOH で加水分解して XLVI を得。XLVI: mp 315—318° (EtOH), 収率 66%. *Anal.* Found. C, 71.14; H, 4.43; N, 5.23.

3-[3-Pyridyl(or 2-Furyl)]-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolone (XLVII, XLVIII) Anthranilic acid methylester 1.85 g, 3-pyridyl acetic acid ethylester 2.0 g および Na 0.39 g を 110—120° に 1.5 hr 加熱する。冷後 EtOH 5 ml を加えて残った Na を分解, 水 10 ml を加え不溶物を濾去, 濾液を AcOH 酸性とし析出結晶を濾取, DMF-EtOH より再結晶, mp 313—315° (decomp.) の結晶 (XLVII) 2 g (69%) を得。 *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{10}O_2N_2$: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 70.36; H, 4.44; N, 11.91.

同様にして anthranilic acid methylester と 2-furyl acetic acid ethyl ester とより XLVIII を得。XLVIII: mp 240—242° (decomp.) (AcOH), 収率 76%. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_9O_3N$: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.17. Found. C, 68.64; H, 3.99; N, 6.15.

3-Phenyl-4-[2-dimethylaminoethoxy(or 3-dimethylaminopropoxy)]-2(1*H*)-quinolone (XLIX, L) XI 6 g, NaH (52% in oil) 1.35 g を dioxane 50 ml に加え 3 hr 加熱還流させる。ついで 2-dimethylaminoethyl chloride 3 g を加え 4 hr 加熱還流する。冷後不溶物を濾去, 濾液を濃縮, 残渣を dil. HCl にとかし ether で洗浄, 水層を NaOH アルカリ性とし析出結晶を濾取, AcOEt より再結晶, mp 181—185.5° の結晶 (XLIX) 3.1 g (40%) を得。 *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{20}O_2N_2$: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.09. Found: C, 73.69; H, 6.37; N, 9.11. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1640 (KBr).

同様にして XI に 3-dimethylaminopropyl chloride を作用して L を得, L: mp 172—173.5° (AcOEt), 収率 44%. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{22}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 72.42; H, 6.94; N, 8.45. Found: C, 72.82; H, 7.05; N, 8.73. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1638 (KBr). NMR (in $CDCl_3$) τ : 2.11 (1H, quartet, C_5 -H).

1-[2-Dimethylaminoethyl (or 3-dimethylaminopropyl)]-3-phenyl-4-[2-dimethylaminoethoxy(or 3-dimethylaminopropoxy)]-2(1*H*)-quinolone (LI, LII) XI 15 g, NaH (52% in oil) 6.8 g を dioxane 150 ml に加え 6 hr 加熱還流させる。ついで 2-dimethylaminoethyl chloride 20 g を加え 6 hr 加熱還流する。不溶物を濾去, 濾液を濃縮, 残渣を EtOH にとかし oxalic acid の EtOH 溶液を加え析出結晶を濾取, MeOH- H_2O より再結晶, mp 217—218° (decomp.) の結晶 (LI) 12 g (34%) を得。 *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{29}O_2N_3 \cdot C_4H_4O_8$: C, 57.95; H, 5.94; N, 7.51. Found: C, 58.02; H, 5.96; N, 7.44. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1629 (KBr).

同様にして XI に 3-dimethylaminopropyl chloride を作用して LII を得, LII: mp 191—192° (decomp.) (MeOH), 収率 35%. *Anal.* Calcd. $C_{25}H_{33}O_2N_3 \cdot C_4H_4O_8$: C, 59.27; H, 6.35; N, 7.15. Found: C, 59.17; H, 6.17; N, 7.14. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1625 (KBr).

1-[2-Dimethylaminoethyl (or 3-Dimethylaminopropyl)]-3-phenyl-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolone (LIII, LIV) LI 4 g を MeOH, conc.HCl それぞれ 20 ml の混液と 4 hr 加熱還流する。MeOH を留去, $NaHCO_3$ アルカ

TABLE VI. 3-Phenyl-4-acyloxy-2-quinolone

Compd. No.	R	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
LV	COCH ₃	259—262	69	MeOH	$C_{17}H_{19}O_3N$	73.11	4.69	5.02	73.14	4.86	5.01
LVI	COC ₂ H ₅	217—219	63	MeOH	$C_{18}H_{21}O_3N$	73.70	5.15	4.78	73.79	5.06	4.85
LVII	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	215—217	62	MeOH	$C_{19}H_{23}O_3N$	74.25	5.58	4.56	74.47	5.64	4.33
LVIII	CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	165—167	11	MeOH	$C_{27}H_{33}O_3N$	77.29	7.93	3.34	77.09	7.88	3.27
LIX	COCH ₂ Ph	224—226	31	MeOH	$C_{23}H_{17}O_3N$	77.73	4.82	3.94	77.52	4.96	3.96
LX	COOCH ₃	218—220	35	MeOH	$C_{17}H_{13}O_4N$	69.14	4.44	4.74	69.35	4.40	4.53
LXI	COOC ₂ H ₅	218	34.5	MeOH	$C_{18}H_{15}O_4N$	69.89	4.89	4.53	69.68	5.07	4.82
LXII	COO(CH ₂) ₂ CH ₃	209—210	34	MeOH	$C_{19}H_{17}O_4N$	70.57	5.30	4.33	70.75	5.32	4.50
LXIII	COOPh	287—290	56.5	MeOH	$C_{22}H_{15}O_4N$	73.94	4.23	3.92	73.97	4.50	4.26
LXIV	CON(CH ₃) ₂	250—252	22	MeOH-(C ₂ H ₅) ₂ O	$C_{18}H_{16}O_3N_2$	70.11	5.23	9.09	70.20	5.49	9.22
LXV	CON(C ₂ H ₅) ₂	209—214	20	MeOH-(C ₂ H ₅) ₂ O	$C_{20}H_{20}O_3N_2$	71.41	5.99	8.33	71.13	5.89	8.37

り性とし CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 を留去, 残渣を MeOH より再結晶, mp $123\text{--}126^\circ$ の結晶 (LIII) 1.3 g (39%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 71.84; H, 6.61; N, 8.82. Found: C, 72.12; H, 6.90; N, 8.58.

同様にして LII を HCl で加水分解することにより LIV を得. LIV: mp $109.5\text{--}110.5^\circ$ (AcOEt), 収率 39%. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$: C, 72.05; H, 7.09; N, 7.64. Found: C, 72.02; H, 6.98; N, 8.07. NMR (in CDCl_3) τ : 1.91 (1H, quartet, $\text{C}_5\text{--H}$).

3-Phenyl-4-acyloxy-2(1H)-quinolone (LV—LIX) (Table VI) XI に 3—5 倍モルのそれぞれ対応する酸無水物または酸クロリドと pyridine を加え, 酸無水物の場合は $140\text{--}160^\circ$ に 2 hr 加熱, 酸クロリドの場合は水浴上 2 hr 加熱する. 冷後氷水を加え結晶が析出する場合はろ取, 油状物質の場合は CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 を留去, 適当溶媒より再結晶. LV—LIX: NMR (in CDCl_3) τ : >2.30 ($\text{C}_5\text{--H}$).

3-Phenyl-4-alkoxy(or aryloxy)carbonyloxy-2(1H)-quinolone (LX—LXIII) (Table VI) XI を当モルの NaOH 水溶液に溶解し, 1.2 倍モルの alkoxy(or aryloxy)carbonyl chloride を徐々に滴加する. 30 min 室温で攪拌後析出結晶をろ取, LXV—LXVII については乾燥後 CHCl_3 に溶解し, 中性アルミナでカラムクロマトを行ない CHCl_3 溶出部を集める. 適当溶媒より再結晶, LX—LXIII: NMR (in CDCl_3) τ : >2.25 ($\text{C}_5\text{--H}$).

3-Phenyl-4-(N,N-dialkylcarbamoyloxy)-2(1H)-quinolone (LXIV, LXV) (Table VI) XI を pyridine に溶解し, 対応する N,N-dialkylcarbamoyl chloride 1.2 倍モルを加え水浴上 4 hr 加熱する. Pyridine を減圧で留去, 残渣を CHCl_3 に溶解し不溶物をろ去, ろ液を濃縮, 残渣を適当溶媒より再結晶. LXIV, LXV: NMR (in CDCl_3) τ : >2.25 ($\text{C}_5\text{--H}$).

3-Phenyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-quinolone (LXIX) Table V の化合物と同様にして phenylmalonic acid diethylester と *p*-toluidine より得. mp $319\text{--}326^\circ$ (decomp.), 収率 68%. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: C, 76.47; H, 5.22; N, 5.57. Found: C, 76.53; H, 5.30; N, 5.56. NMR (in CF_3COOH) τ : 1.75 (1H, doublet, $\text{C}_5\text{--H}$).

謝辞 本研究にあたり御鞭撻を賜わった於勢真輔取締役, 高松秀二所長, 金子秀彦部長, 梅本進主任研究員に深謝します. また元素分析, NMR スペクトル測定の方をとりれた当所分析室の諸氏に感謝します.