ヘテロ環化合物の研究 (第 20 報¹⁾) 1,2-Dihydro-2-oxo-3-phenylcinchoninic Acid 誘導体の合成

吉名重多賀, 田中 昭
名城大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. XX.¹⁾ Preparation of 1,2-Dihydro-2-oxo-3-phenylcinchoninic Acids

SHIGETAKA YOSHINA and AKIRA TANAKA
Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received June 5, 1973)

3-(*p*-Nitrophenyl)-2-oxo-1,2-dihydrocinchoninic acid (III) was synthesized from isatin and 4-nitrophenylacetic anhydride, and derivatives of III with nitro group in *para*-position of the benzene ring substituted with hydroxyl (XI), chloro (XII), and bromo (XIII) were prepared. Comparison of the reaction of these derivatives with thionyl chloride showed that in general only the hydroxyl in carboxyl group at 4-position was substituted with chlorine but, in the case of III, 2-position of the quinoline ring was also chlorinated besides the carboxyl group.

著者らは先に 2-(2-furyl)cinchoninic acid 誘導体の合成³⁾をおこなったが、今回は 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-substituted phenyl)cinchoninic acid 誘導体の合成をおこなった。

まず, Hübner⁴⁾の phenylacetic anhydride とイザチンとの熔融による 1,2-dihydro-2-oxo-3-phenylcinchoninic acid (I) の合成に準じ、著者らも 4-nitrophenylacetic anhydride (II) を合成し、それとイザチンとを 180°で 2 時間熔融したが、分解樹脂化物が多く、淡黄色結晶 mp 325° (decomp.) を微量に得たに過ぎなかった。また、マススペクトルによる親イオンは検出できず、その構造を検討するまでには到らなかった。

次いで本反応の樹脂化を緩和するため、溶媒としてキシレンまたはニトロベンゼンを使用した結果、おのおのキシレン中 (5 時間還流) では 35.5%, またニトロベンゼン中 (5 時間, 180—190°) では 51.5% の収率で mp 315° (decomp.) の 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninic acid (III) を得た。このものの元素分析値は III の理論値とよく一致したが、さらにその構造を確認するため、Hübner の方法により合成した I と上記 III の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (DMSO-*d*₆) を比較した。その結果 I は carboxyl 基, イミノ基および phenyl 基に対応するプロトンシグナルがそれぞれ δ 12.10 ppm, δ 4.40 ppm および δ 7.49 ppm に観察され、また化合物 III においても carboxyl 基, イミノ基および *p*-nitrophenyl 基に対応するプロトンシグナルがそれぞれ δ 12.25 ppm, δ 5.30 ppm および δ 7.67 ppm, δ 8.19 ppm (AB 型, $J=8.3$ cps) に観察された。このように両者の NMR スペクトルが類似していることから III は 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninic acid であることが支持される。

次いで、化合物 III について 2, 3 化学反応を Chart 1 に示すようにおこなった。まず III の脱炭酸反応をキノリン中活性化銅を用いておこなったところ 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)quinoline (IV) が得られた。次に III を過剰の塩化チオニールで処理し、過剰の塩化チオニールを留去し、残渣を取り出すことなく EtOH でエステル化したところ、mp 168—170° および mp 250—253° の 2 種の化合物を得、これらは元素分析および下記のごとき赤外線吸収 (IR) スペクトルによりおのおの ethyl 2-chloro-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninate (VII)

1) 第 19 報: S. Yoshina, I. Maeba, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 21, 885 (1973).

2) Location: Tenpaku-cho, Showa-ku, Nagoya.

3) 吉名重多賀, 田中 昭, 影山 哲, 日本薬学会東海支部総会発表, 1963 年, 10 月.

4) H. Hübner, *Ber.*, 41, 482 (1908).

Chart 1

および ethyl 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninate (VIII) と推定した。

すなわち、IR スペクトルにおいて VII はエステルの $\nu_{\text{C=O}}$ 1755 cm^{-1} のみが観察され、VIII ではエステル $\nu_{\text{C=O}}$ 1755 cm^{-1} の他に 6 員環ラクタムの $\nu_{\text{C=O}}$ と思われる吸収が 1680 cm^{-1} に強く見られた。ここにおけるエステルの $\nu_{\text{C=O}}$ が一般的な場合よりも高波数に見受けられるが、これはベンゼン核のニトロ基の電子吸引性により影響されたものと思われる。また、VII および VIII を NaOH で加水分解すると 2-chloro-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninic acid (IX) および III をおのおの与えた。また、VII および VIII の紫外線吸収 (UV) スペクトルは Fig. 1 のようであった。よって VII および VIII の構造を決定するとともに III と塩化チオニールとの反応において、2-chloro-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninoyl chloride (V) と 1,2-dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cin-

Chart 2

choninoyl chloride (VI) の 2 種を生じたものと推定した。しかし, Hübner⁴⁾ の報告によれば, 1,2-dihydro-2-oxo-3-phenylcinchoninoyl chloride のみしか得られず, V に対応する 2-chloro-3-phenylcinchoninoyl chloride は封管中塩化チオニールと反応して得られたと記載されている。この 1,2-dihydro-2-oxo-3-phenylcinchoninic acid および III の塩化チオニールに対する反応性の差異はベンゼン核上のニトロ基の電子吸引性によりラクタムの水素が活性を増大したためと考えられる。また $\text{PCl}_5\text{-POCl}_3$ による III の塩素化ではキノリン環 2 位と 4 位のカルボキシル基がともに塩素化された。そこで, さらに III のニトロ基を他の置換基に変えた化合物を合成し, それらについて同様な塩化チオニールによる塩素化を検討した。

まず, III のニトロ基を他の置換基に変えるため, III を濃アンモニア水に溶解し, 硫化水素で還元し, 好収率でアミノ体 (X) を得, つづいて常法によりジアゾニウム塩となし, さらに加水分解およびザンドマイヤー反応により, OH 体 (XI), Cl 体 (XII) および Br 体 (XIII) を得た。

ここに得られた XII および XIII を III の場合と同様に過剰の塩化チオニールで 2—3 hr 還流し, つづいて EtOH で処理したところ, いずれも 4-位カルボキシル基の OH のみしか塩素化を受けないことが明らかとなった。なおここに合成した化合物の生物活性については別の機会に報告する。

実 験 の 部

4-Nitrophenylacetic Anhydride (II) 4-Nitrophenylacetic acid 14.0 g (0.077 mole) を無酢 40 ml に加え, 約 10 hr 還流, 反応後減圧下無酢を留去し, 析出した結晶に乾燥ベンゼンを加え, 吸引濾過, さらに大量の乾燥ベンゼンで洗浄, mp 135—140° の淡黄色結晶 11.0 g (82.9%) を得。

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninic Acid (III) イザチン 7.3 g (0.50 mole) と II 17.2 g (0.50 mole) をニトロベンゼン 100 ml に加え 180—190° で 5 hr 反応し, 反応後冷却, 析出した結晶を吸引濾取し, 黄色針状晶 mp 325° (decomp.) 6.75 g (51.5%) を得。含水 DMF で再結晶, 淡黄色針状晶 mp 325° (decomp.) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 61.94; H, 3.25; N, 9.03. Found: C, 62.03; H, 3.26; N, 8.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1705 (carboxyl C=O), 2400 (carboxyl OH), 1610 (lactam C=O)。

同様な実験をキシレン中還流でおこなったところ III を 33.0% の収率で得た。

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)quinoline (IV) III の 5.0 g (0.016 mole) をキノリン 60 ml に溶かし, 活性化銅の少量を加え, 250° で 2 hr 反応し, 反応後水蒸気蒸留によりキノリンを除去, 残渣を吸引濾取し, 残渣中の未反応の III を除去するため Na_2CO_3 水溶液で洗浄し, 黄色結晶 mp 260° (decomp.) 2.2 g (48.1%) を得。含水 DMF から再結晶, 淡黄色針状晶 mp 315° (decomp.) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 67.66; H, 3.79; N, 10.52. Found: C, 68.06; H, 3.90; N, 10.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1650 (lactam C=O)。

Ethyl 2-Chloro-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninate (VII) および Ethyl 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-nitrophenyl)cinchoninate (VIII) III の 5.0 g (0.016 mole) を SOCl_2 60 ml に溶解し, 3 hr 還流し, 反応後過剰の SOCl_2 を留去, 残渣に EtOH 100 ml を加え, 5 hr 還流し, 析出した結晶を熱時濾取し, 黄色プリズム晶 mp 245—250° (VIII) 2.0 g (50%) を得。EtOH から再結晶, 黄色プリズム晶 mp 250—253° を得, Mass Spectrum m/e : 338 (M^+)。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 63.90; H, 4.77; N, 8.27. Found: C, 63.88; H, 4.05; N, 8.32。

さらに濾液を冷却し, 淡黄色プリズム晶 mp 150—160° (VII) 1.6 g (29%) を得た。EtOH から再結晶, 無色プリズム晶 mp 168—170° を得。Mass Spectrum m/e : 344 (M^+)。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$: C, 60.60; H, 3.67; N, 7.85. Found: C, 60.63; H, 3.63; N, 7.92。

III の $\text{PCl}_5\text{-POCl}_3$ による塩素化およびエステル化 III の 5.0 g (0.016 mole) に PCl_5 10 g (0.048 mole) および POCl_3 40 ml を加え 1 hr 還流後 POCl_3 を減圧下留去し, 残渣を氷水中に注加し, 析出した結晶を濾取水洗後, その結晶に 100 ml の EtOH を加えて 5 hr 還流し, 反応後濃縮, VII の 3.0 g (75.0%) を得。

VIII の $\text{PCl}_5\text{-POCl}_3$ による塩素化 VIII の 0.5 g (0.0015 mole) に PCl_5 1.0 g (0.0048 mole) および POCl_3 10 ml を加え, 前法と同様にして VII の 0.35 g (65.4%) を得。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of VII and VIII (in EtOH)

—: VII : VIII

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-aminophenyl)cinchoninic Acid (X) III の 20 g (0.0645 mole) を濃アンモニア水 150 ml に溶解し、還流冷却器を付して直火で加熱しながら、 H_2S ガスを 1 hr 通じ、反応後析出した汚黄色の硫黄を濾去、濾液を氷酢酸で酸性となし、析出した結晶を吸引濾取し、黄色プリズム晶 mp 352° (decomp.) 17.8 g (98.8%) を得、含水 DMF から再結晶、黄色プリズム晶 mp 352° (decomp.) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\cdot\text{N}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39. Found: C, 63.96; H, 4.52; N, 9.46.

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-hydroxyphenyl)cinchoninic Acid (XI) X の 2.8 g (0.01 mole) を conc. HCl 20 ml を水 80 ml で希釈した溶液に溶かし、氷冷下 NaNO_2 0.7 g (0.011 mole) を水 10 ml に溶かした溶液を攪拌しながら滴下し、黄色結晶性のジアゾニウム塩を得。このジアゾニウム塩を沸騰水 200 ml に少量ずつ加え、約 1 hr 還流。反応後冷却し、析出した結晶を吸引濾取、汚黄色結晶 mp 285° (decomp.) 1.6 g (57.1%) を得、水から再結晶し、黄色針状晶 mp 295° を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: C, 68.32; H, 3.94; N, 4.98. Found: C, 68.35; H, 4.01; N, 4.97.

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-chlorophenyl)cinchoninic Acid (XII) X の 2.8 g (0.01 mole) を前法と同様にしてジアゾニウム塩を製し、つづいて塩化第一銅 6.0 g を水 50 ml および conc. HCl 20 ml に溶解し、 60° に加温、攪拌下ジアゾニウム塩を少量ずつ加えた後 2 hr 反応後吸引濾取し、黄色結晶性物質 mp $320\text{--}325^\circ$ (decomp.) 2.8 g (95.2%) を得。Dioxane から再結晶、黄色プリズム晶 mp 328° (decomp.) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NCl}$: C, 64.12; H, 3.36; N, 4.67. Found: C, 64.01; H, 3.42; N, 4.59.

1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-bromophenyl)cinchoninic Acid (XIII) XII と同様にして、 Cu_2Br_2 および 41% HBr を用いて黄色結晶 mp 280° (decomp.) 2.7 g (93.0%) を得。DMF から再結晶し、黄色板状晶 mp 300° (decomp.) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NBr}$: C, 55.83; H, 2.93; N, 4.07. Found: C, 56.11; H, 3.02; N, 4.37.

Ethyl 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-hydroxyphenyl)cinchoninate (XIV) XI の 1.0 g (0.0035 mole) を 20 ml の SOCl_2 に加え 2 hr 還流し、反応後過剰の SOCl_2 を留去し、残渣に EtOH 50 ml を加え、3 hr 還流。後 EtOH を留去し、褐色結晶 mp $182\text{--}190^\circ$ 1.0 g (92.6%) を得。EtOH から再結晶。淡黄色プリズム晶 mp $191\text{--}192^\circ$ を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$: C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53. Found: C, 69.77; H, 5.01; N, 4.75. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1717 (エステル C=O), 1655 (lactam C=O), 3330 (phenol OH).

Ethyl 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-chlorophenyl)cinchoninate (XV) XII の 1.0 g (0.0034 mole) を XIV の場合と同様にして粗製の褐色結晶 mp $215\text{--}220^\circ$ 0.8 g (87.5%) を得。EtOH から再結晶し、淡黄色プリズム晶 mp $241\text{--}242^\circ$ を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NCl}$: C, 65.95; H, 4.31; N, 4.27. Found: C, 65.91; H, 4.25; N, 4.41. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1738 (エステル C=O), 1640 (lactam C=O).

Ethyl 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(*p*-bromophenyl)cinchoninate (XVI) XIII の 1.0 g (0.0033 mole) を XIV の場合と同様にして粗製の褐色結晶 mp 255° 1.0 g (82.7%) を得、EtOH から再結晶、淡黄色プリズム晶 mp $267\text{--}268.5^\circ$ を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NBr}$: C, 58.78; H, 3.79; N, 3.79. Found: C, 58.45; H, 3.91; N, 3.99. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1740 (エステル C=O), 1642 (lactam C=O).

謝辞 本研究の元素分析を実施された名城大学薬学部分析センターの諸氏に深謝致します。