含窒素異項環縮合 γ -ピロン誘導体 (第 5 報¹⁾)

福島清吾, 森永邦夫, 佐藤 進, 小林弘美, 野呂和子
静岡薬科大学²⁾

Nitrogen-Containing Heterocyclic γ -Pyrone Derivatives. V¹⁾

SEIGO FUKUSHIMA, KUNIO MORINAGA, SUSUMU SATO,
HIROMI KOBAYASHI, and KAZUKO NORO
*Shizuoka College of Pharmacy*²⁾

(Received February 24, 1979)

3,8-Dimethyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinolin-1-one (VII) and 3-methyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinoxalin-1-one (X) were prepared of 6-hydroxyquinaldine (IV) and 6-hydroxyquinoxaline (VIII) by cyclization with polyphosphate esters (PPE) via crotonic acid derivatives. Condensation of 5(or 6)-hydroxybenzimidazole (XIV) and ethyl acetoacetate gave 3-methyl-1H,7H-pyrano[3,2-*e*]benzimidazol-1-one (XVa) or 3-methyl-1H,9H-pyrano[2,3-*g*]benzimidazol-1-one (XVb). Condensation of 8-hydroxy-2(1H)-quinolone (XVII) and ethyl 3-chloroacrylate gave ethyl 2-(4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolyl)acetate (XIX).

Keywords— γ -pyrone; hydroxy heterocyclic compound; ethyl 3-chlorocrotonate; polyphosphate esters (PPE); cyclization; oxazole

著者らは第 3 報³⁾において, 6-hydroxyquinoline (I) から 3-(6-quinolyloxy)crotonic acid (II) を経て, ポリリン酸エステル⁴⁾ (PPE) により閉環し, 3-methyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinolin-1-one (III) を得ている。

今回はメチル基を有する 6-hydroxyquinaldine (IV), 窒素 2 個を有する 6-hydroxyquinoxaline (VIII), および 5-hydroxyquinoxaline (XI), さらに 5 員環が縮合した 5(または 6)-hydroxybenzimidazole (XIV) を出発物質とし, 含窒素異項環縮合 γ -ピロン誘導体の合成を試みた。

1. 6-Hydroxyquinaldine (IV) からの合成

6-Hydroxyquinaldine (IV) を Dann,⁵⁾ Bycroft⁶⁾ らの方法により, 乾燥メチルエチルケトン中, 乾燥炭酸カリウム存在下, ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を作用し, 生成したエステル体を単離することなく, メチルアルコールと 10% 水酸化ナトリウム水溶液当容量中で水浴上で 2 時間還流すると, mp 183—184° (分解) の物質 (V) が得られた。本物質の組成は $C_{14}H_{13}NO_3$ に一致する。この元素分析値からは ethyl *trans*-3-chlorocrotonate が quinaldine のメチル基に縮合した 3-methyl-4-[2-(6-hydroxyquinolyl)]crotonic acid (VI) の構造も考えられるが, つぎに述べる PPE による閉環反応成績体 (VII) から, 縮合生成物 V は 3-[6-(2-methylquinolyl)oxy]-crotonic acid である。

ここに得られたカルボン酸 V を水浴上, PPE 中で 1 時間加温し, 常法により処理すると, mp 187—188° の閉環体 (VII) が得られた。本物質の組成は $C_{14}H_{11}NO_2$ に一致し, 赤外線吸収スペクトル (IR) で γ -ピロンのカルボニル基に基づく吸収が 1638 cm^{-1} にみられる。また, 紫外線吸収スペクトル (UV) を III と比較すると Fig. 1 に示すようによく一致する。

以上のこと, および核磁気共鳴スペクトル (NMR) の検討から, VII は 3,8-dimethyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinolin-1-one である。

1) 第 4 報: 野呂 (旧姓清水) 和子, 福島清吾, 薬誌, **90**, 324 (1970)。

2) Location: *Oshika, Shizuoka*.

3) 清水和子, 福島清吾, 薬誌, **87**, 1079 (1967)。

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

5) O. Dann, G. Illing, *Ann.*, **605**, 158 (1957)。

6) B. W. Bycroft, J.C. Roberts, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4868。

2. 6-Hydroxyquinoxaline (VIII) からの合成

Caragnol,⁷⁾ Albert⁸⁾ らの方法により合成した 6-hydroxyquinoxaline (VIII) を前記同様の方法により, mp 151—152° (分解) の 3-(6-quinoxalinyloxy)crotonic acid (IX) を経て, PPE 中で閉環すると mp 215—216° の生成物 (X) が得られた. この組成は $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ に一致し, IR において γ -ピロン環のカルボニル基に基づく吸収が 1648 cm^{-1} にあり, UV は Fig. 1 に示すように III および VII とよく一致する. このことから, VIII からの生成物 X は IV の場合と同様に angular 型に閉環した 3-methyl-1H-pyrano[3,2-f]quinoxalin-1-one であり, NMR からもこの構造を支持している.

3. 5-Hydroxyquinoxaline (XI) からの合成の試み

Werde,⁹⁾ King¹⁰⁾ らの方法により合成した 5-hydroxyquinoxaline (XI) についても, 同様に ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を縮合, 加水分解により mp 207—208.5° (分解) の 3-(5-quinoxalinyloxy)crotonic acid (XII) が得られた. しかし, XII を PPE と水浴上 2 時間加温しても, 閉環した目的物である 2-methyl-4H-pyrano[2,3-f]quinoxalin-4-one (XIII) は得られず, 原料を回収したのみである.

7) J.C. Cavagnol, F.Y. Wiselogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 795 (1947).

8) A. Albert, A. Hampton, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4985.

9) F. Wrede, E. Strack, *Ber.*, **62**, 2051 (1929).

10) F.E. King, N.G. Clark, P.M.H. Davis, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 3012.

5-Hydroxyquinoline からは、同様の条件下で 2-methyl-4H-pyrano[2,3-*f*]quinolin-4-one³⁾ を得ている。この閉環反応は分子内の炭素アシル化反応であり、quinoxaline の場合は 2 個の環窒素により、6 位の電子密度が低くなり、閉環に抵抗するものと考えられる。

4. 5(または 6)-Hydroxybenzimidazole (XIV) からの合成

落合¹¹⁾の方法に準じて合成した 5(または 6)-hydroxybenzimidazole (XIV) に同じ条件下で, ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を作用したが, imidazole 環の NH のため反応が複雑で, 目的物を好収率に得ることができなかったため, つぎの方法で γ -ピロン誘導体の合成を試みた。

XIV をポリリン酸中で, アセト酢酸エチルと 85—95° で 2 時間加熱すると, mp 261—262° の生成物 (XV) が得られた。この物質の組成は $C_{10}H_8N_2O_2$ に一致した。この生成物は γ -ピロン環 (XV), あるいは α -ピロン環 (XVI) に閉環した構造が考えられるが, IR において 1625 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収がみられること, および UV (Fig. 1) から, 生成物は γ -ピロン誘導体であり, angular 型に閉環した 3-methyl-1H,7H-pyrano-[3,2-*e*]benzimidazol-1-one (XVa) あるいは 3-methyl-1H,9H-pyrano[2,3-*g*]benzimidazol-1-one (XVb) である。

5. 8-Hydroxy-2(1H)-quinolone (XVII) と Ethyl *trans*-3-chloroacrylate の反応

前報において, 8-hydroxy-2(1H)-quinolone (XVII) に ethyl *trans*-3-chlorocrotonate を作用すると ethyl 2-(2-methyl-4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolyl) acetate (XVIII) が得られることを報告した。

Ethyl *trans*-3-chlorocrotonate の代わりに ethyl 3-chloroacrylate を作用した場合も同様の反応が予想され, 試みたところ以下の結果が得られた。

XVII に炭酸カリウム存在下, メチルエチルケトン中で ethyl 3-chloroacrylate を作用すると [mp

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of VII, X and XV (in EtOH)

—VII, ... X, — XV, ---- III.

Chart 3

11) 落合英二, 堅田真佐, 薬誌, 60, 543 (1940).

91.5—93°の生成物 (XIX) が得られた。この組成は $C_{14}H_{13}NO_4$ に一致し、UV を XVIII のそれと比較すると下記のようにほぼ一致する。

UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ) XVIII: 240 (4.17), 261 (4.49), 287 (3.75), 348 (3.48). XIX: 240 (4.14), 260 (4.43), 287 (3.70), 346 (3.41). また、後述の NMR などから縮合体 XIX は ethyl 2-(4-oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolinyl)-acetate と考えられる。

以上, VII, X, および XV の 3 種の γ -ピロン誘導体と XIX が得られた。前報までに合成した含窒素異項環縮合 γ -ピロン誘導体の中には強い冠状血管拡張作用を示すものがあり、今回合成した化合物も何らかの生理活性が期待できるが、この点に関しては目下検討中である。

実験の部¹²⁾

3-[6-(2-Methylquinolyl)oxy]crotonic Acid (V) 6-Hydroxyquinolindine (IV) 1.0 g を乾燥メチルエチルケトン 20 ml に溶解し、 K_2CO_3 5.0 g を加え、攪拌還流下 ethyl *trans*-3-chlorocrotonate 1.36 g と乾燥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 をろ去しメチルエチルケトンを留去、褐色残渣を得る。これをアルミナカラムクロマト (溶媒: ベンゼン) で精製、流出した褐色粘稠液体に MeOH 10 ml, 10% NaOH 10 ml を加え水浴上で 2 hr 還流。MeOH を留去し水で希釈、不溶物をろ去、ろ液を AcOH で中和し析出結晶をろ取。ベンゼンから再結晶すると V 0.9 g (58.8%) を得。無色針状晶, mp 183—184° (dec.). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{13}NO_3$: C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. Found: C, 69.10; H, 5.34; N, 6.05. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1665 (C=O), 1140 (C-O-C-).

3,8-Dimethyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinolin-1-one (VII) V 0.3 g を PPE 3.0 g に加え、攪拌下水浴上で 1 hr 加温。反応混合物を氷水中に注ぎ $NaHCO_3$ で中和。析出した結晶をろ取しアルミナカラムクロマト (溶媒: $CHCl_3$) で精製。流出した結晶をベンゼン-シクロヘキサンから再結晶すると VII 0.11 g (39.6%) を得。無色針状晶, mp 187—188°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{11}NO_2$: C, 74.65; H, 4.92; N, 6.22. Found: C, 74.36; H, 4.81; N, 6.30. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1638 (C=O). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 252 (4.34), 291 (3.98), 305 (3.62), 318 (3.82), 325 (3.69), 332 (3.85). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.44 (3H, s, CH_3a), 2.78 (3H, s, CH_3b), 6.33 (1H, s(b), H_2), 7.54 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_9), 7.65 (1H, d, $J=9.1$ Hz, H_5), 8.24 (1H, d, $J=9.1$ Hz, H_6), 10.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_{10}).

3-(6-Quinoxalinyloxy)crotonic Acid (IX) 6-Hydroxyquinoxaline (VIII) 1.0 g と ethyl *trans*-3-chlorocrotonate 1.5 g から V の合成の場合と同様に縮合後、MeOH-10% NaOH 混液中で加水分解、AcOH で中和し析出した結晶をろ取。ベンゼンから再結晶すると IX 0.9 g (57.0%) を得。黄色プリズム晶, mp 151—152° (dec.). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{10}N_2O_3$: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.93; H, 4.51; N, 12.07. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1675 (C=O), 1150 (C-O-C-).

3-Methyl-1H-pyrano[3,2-*f*]quinoxalin-1-one (X) IX 0.3 g を PPE 3.0 g 中に加え、攪拌下水浴上 1 hr 加温。反応混合物を氷水中に注ぎ $NaHCO_3$ で中和、 $CHCl_3$ で抽出。 Na_2SO_4 乾燥後 $CHCl_3$ 留去、残渣をアルミナカラムクロマト (溶媒: $CHCl_3$) で分離精製、流出した結晶をベンゼンから再結晶すると X 67 mg (24.2%) を得。淡褐色プリズム晶, mp 215—216°. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_9N_2O_2$: C, 67.92; H, 3.80; N, 13.20. Found: C, 68.08; H, 4.06; N, 13.08. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1648 (C=O). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 248 (4.22), 254 (4.22), 292 (3.69),

12) 融点は未補正、NMR の測定は内部標準として tetramethylsilane (TMS) を使用し、つぎの略号によって記載した。s: singlet; s(b): broad singlet; d: doublet; dd: doublet doublet; t: triplet; q: quartet.

318 (3.91), 330 (3.94). NMR (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s, CH_3), 6.42 (1H, s(b), H_2), 7.78 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_5), 8.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_6), 8.90 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H_8), 9.17 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H_9).

3-(5-Quinoxalinyloxy)crotonic Acid (XII) 5-Hydroxyquinoxaline (XI) 0.44 g と ethyl *trans*-3-chloro-crotonate 0.65 g から V の場合と同様にメチルエチルケトン中で縮合, 生成した褐色粘稠液体に MeOH 5 ml, 10% NaOH 溶液 5 ml を加え水浴上 2 hr 還流, MeOH を留去, 水で希釈し不溶物をろ去, ろ液を AcOH で中和, 析出した結晶をベンゼン-MeOH 混合溶媒から再結晶すると XII 0.41 g (59.2%) を得. 淡黄褐色ブリズム晶, mp 207—208.5 (dec.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.80; H, 4.46; N, 12.06. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 (C=O), 1140 (—C—O—C—).

3-Methyl-1H,7H-pyrano[3,2-*e*]benzimidazol-1-one (XVa), 3-Methyl-1H,9H-pyrano[2,3-*g*]benzimidazol-1-one (XVb) P_2O_5 5.0 g と 85% H_3PO_4 5.0 g から得たポリリン酸中に 5(または 6)-hydroxybenzimidazole (XIV) 0.5 g とアセト酢酸エチル 0.54 g を加え, 油浴中 85—95° で 2 hr 攪拌下加熱. 反応後氷水中に注ぎ, NaHCO_3 で中和し CH_2Cl_2 で抽出, Na_2SO_4 乾燥後 CH_2Cl_2 を留去, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (溶媒: CH_2Cl_2) で分離精製. 流出した結晶をベンゼン-MeOH の混合溶媒から再結晶すると XV 38 mg (5.4%) を得. 無色針状晶, mp 261—262° (dec.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.99; H, 4.03; N, 13.99. Found: C, 66.09; H, 3.96; N, 14.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1625 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 234 (4.24), 241 (4.25), 257 (4.07), 280 (3.83), 314 (3.82). NMR (CF_3COOD , D_2O) δ : 2.76 (3H, s, CH_3), 6.90 (1H, s(b), H_2), 8.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_5), 8.43 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H_6), H_7 , H_8 の band は不明.

Ethyl 2-(4-Oxo-2-oxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolyloxy)-acetate (XIX) 8-Hydroxy-2(1H)-quinolone (XVII) 0.9 g を乾燥メチルエチルケトン 40 ml に溶解し, 乾燥 K_2CO_3 5.0 g を加え攪拌還流下, ethyl 3-chloroacrylate 1.1 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 7 hr 攪拌還流, K_2CO_3 をろ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: ベンゼン) 精製. 流出物を石油ベンジン (bp 60—80°) から再結晶すると XIX 0.95 g (62%) を得. 無色針状晶, mp 91.5—93°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 64.84; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 64.91; H, 5.01; N, 5.50. NMR (CCl_4) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.93 (1H, dd, $J=16.5$ Hz, 7.0 Hz, C^{H}), 3.55 (1H, dd, $J=16.5$ Hz, 3.5 Hz, C^{H}), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.85 (1H, q, $J=7.0$ Hz, 3.5 Hz, $\text{N}-\text{C}^{\text{H}}$).

謝辞 終りに NMR, UV, 元素分析を担当された本学中央分析センターの方々に感謝致します.