

キノリン-3-酢酸誘導体の合成とその生理活性¹⁾

栗原拓史, 坂本靖彦, 大原 進, 稲森善彦

大阪薬科大学²⁾Synthesis and Biological Activity of 3-Quinolineacetic Acid Derivatives¹⁾TAKUSHI KURIHARA, YASUHIKO SAKAMOTO, SUSUMU OHARA,
and YOSHIHIKO INAMORIOsaka College of Pharmacy²⁾

(Received November 30, 1977)

Knoevenagel condensation of *o*-nitrobenzaldehydes (Ia—d) with ethyl 2,4-dioxopentanoate (II) gave 3-acetyl-2,4-dihydroxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic acid lactones (IVa—d), which take the open-form, 3-(*o*-nitrobenzylidene)-2,4-dioxopentanoic acids (IV'a—d), in a polar solvent. Reductive cyclization of IVa—d in the presence of 5% Pd-C as a catalyst gave α -hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic acid 1-oxides (Va—d) in a good yield. These were easily derived to esters (VIa—c, VII, and VIIIa), α -keto esters (IXa—c), α -hydroxyimino esters (Xa—c), and aldehydes (XIa—c). The reaction of VIa with acetyl chloride followed by deoxygenation with phosphorus trichloride afforded methyl α -acetoxy-2-methyl-3-quinolineacetate (XVII), which was hydrolyzed to α -hydroxy acid (XVIII). Reduction of Xa with zinc dust in acetic acid and acetic anhydride gave α -acetamido ester (XIX), which was hydrolyzed to α -quinaldylglycine (XX). The reaction of VIa with acetic anhydride gave methyl α -acetoxy-2-acetoxymethyl-3-quinolineacetate (XXI), which was oxidized to the N $\rightarrow$ oxide derivative (XXIII). Hydrolyses of XXI and XXIII gave δ -lactones (XXII, XXIV). The reaction of IVa—d with diazomethane in ether gave 3-acetyl-4-hydroxy-2-methoxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic acid lactones (XXVIa—d), the structure of which was determined from UV spectra. Similar reductive cyclization of XXVIa—d in alcohols (R_3OH) gave alkyl (R_3) 1,4-dihydro-1-hydroxy- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetates (XXVIIa—d, XXVIIIa—XXXa) in a fairly good yield. The mechanism of the formation of quinoline N-oxide derivatives and 1,4-dihydro-4-quinolones was discussed. Finally for biological tests, resolution of Va with cinchonidine was carried out, and its effect on *Aspergillus flavus* and soy beans was tested.

Keywords—Knoevenagel condensation; reductive cyclization; quinoline N-oxide; α -hydroxy acid; α -amino acid; δ -lactone; 1-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxoquinoline; cinchonidine; *Aspergillus flavus*; soy bean

近年著者らは *o*-nitrobenzylideneacetylacetone の還元的閉環によって, 3-acetyl-2-methylquinoline およびその N $\rightarrow$ oxide の混合物が得られることを報告した.³⁾

一方 MacClusky,⁴⁾ Gabriel⁵⁾ らは ethyl *o*-nitrobenzoylacetylacetates の還元により 4-hydroxy-2-methyl-quinoline-3-carboxylic acid 1-oxide, 4-hydroxy-2-phenylquinoline-3-carboxylic acid 1-oxide を得ている.

ごく最近著者ら⁶⁾ は *o*-nitrobenzaldehyde (Ia) と ethyl 2,4-dioxopentanoate (II) との Knoevenagel 縮合によって得られる物質を 3-(*o*-nitrobenzylidene)-2,4-dioxopentanoic acid (IV'a) と, ついでそのジアゾメタン (CH_2N_2) 処理によって得られる物質を対応するメチルエステルと考え, それらの還元的閉環反応について報告した. そこで今回その間の詳しい実験結果および本還元的閉環反応を応用して各種のキノリン-3-酢酸誘導体を合成

1) この論文の一部は第 26 回 日本薬学会近畿支部総会 (昭和 51 年 10 月) で発表.

2) Location: 2-10-65, Kawai, Matsubara, Osaka, Japan.

3) T. Kurihara, H. Sano, H. Hirano, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1155 (1975).

4) K.L. MacClusky, *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 1573 (1922); C.J.J. Overmyer, *ibid.*, **48**, 454 (1926).

5) S. Gabriel, W. Gerhard, *Chem. Ber.*, **54**, 1613 (1921).

6) T. Kurihara, Y. Ohshita, Y. Sakamoto, *Heterocycles*, **6**, 123 (1977).

し、あわせて化合物 Va(α -hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic acid 1-oxide) について若干の生理作用を検討したのでそれらの結果について報告する。

Knoevenagel 縮合はかなり広範囲に研究されているが,^{7) II⁸⁾} についての Knoevenagel 縮合はまったく研究されていない。そこで Ia と II を触媒量の piperidine の存在下 30° で 24 時間反応させたところ mp 183—185° の結晶 (IVa) が 68% の収率で得られた。本品の元素分析値は $C_{12}H_9NO_6$ に一致し、 $NaHCO_3$ 溶液に発泡しながら溶解し、赤外吸収スペクトル (以下 IR と略す) で 3400, 1795, 1660 cm^{-1} に吸収を示し、核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略す) ($DMSO-d_6$) で CH_2CH_3 によるプロトンシグナルが認められず、 δ 2.40 に $-COCH_3$, δ 6.60 に $-CH$ のプロトンシグナルが認められる事等から、エステル基の加水分解をともなった Knoevenagel 縮合体、即ち 3-(*o*-nitrobenzylidene)-2,4-dioxopentanoic acid (IV'a) と推定された。一方 IV'a の紫外線吸収スペクトル (以下 UV と略す) [λ_{max}^{EtOH} nm(log ϵ)] は 266(4.05) と 318(3.70) に吸収極大を示し、 $NaHCO_3$ 水を加えればその吸収は著しく変化し 253(sh)(3.78) と 320(4.16) に吸収極大を示した。さらに IV'a は水溶媒中 318(4.12), 254(sh)(3.70) に吸収極大を、クロロホルム中では 262(4.16) に吸収極大を示した (Fig. 1)。また IV'a は塩化第二鉄試液で赤紫色に呈色する。これらの事実を総合すれば Ia と II の縮合では中間に生じるヒドロキシ体 (IIIa) がエステルカルボニル基を攻撃して閉環し 3-acetyl-2,4-dihydroxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic acid lactone (IVa) を与え、水もしくはアルカリ性エタノール溶液中ではその open-型 (IV'a), 95% エタノール中では lactone-型と open-型の混合物、クロロホルム中では lactone-型を保持しているものと結論された。

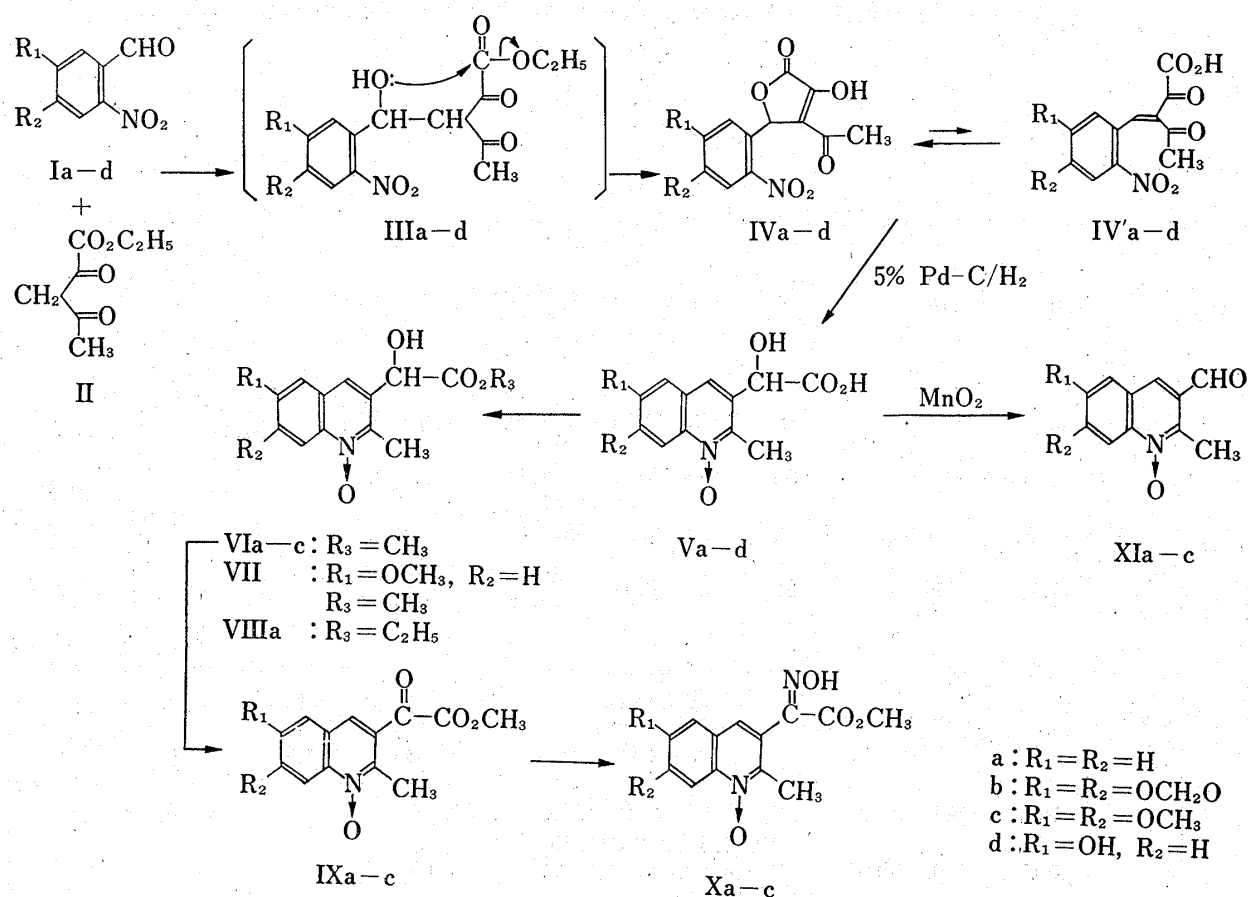


Chart 1

7) G. Jones, "Organic Reaction," Vol. XV, A.C. Cope Ed., John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y., 1967, p. 204.

8) C.V. Marvel, E.E. Rreger, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y., 1941, p. 237.

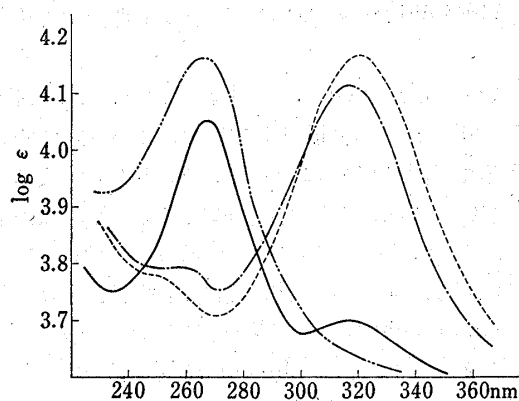


Fig. 1. UV Spectra of IVa

— in EtOH,
 in EtOH+NaHCO₃,
 - · - · in H₂O,
 ---- in CHCl₃.

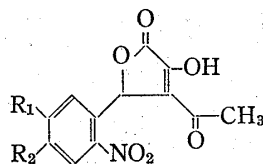
同様にして Ib—d について II と反応させラクトン体 IVb—d を得た。これらの元素分析値、機器データ等を Table I にまとめた。

次に IVa を 5% パラジウム炭 (Pd-C) 触媒の存在下、メタノール中接触還元すれば約 3 モル当量の水素を吸収し mp 242—243° (dec.) の無色針状結晶が 88% の収率で得られた。本品は元素分析値が C₁₂H₁₁NO₄ に一致し、IR で 3450, 1700 cm⁻¹ に幅広い吸収帯を、NMR で δ 2.67 に -CH₃, δ 5.45 に >CHOH の 2 ケの水素が重なって singlet で、δ 8.55 に N→O の影響を受けて低磁場にシフトした⁹⁾ C₈-位のプロトンシグナルが認められ、さらに UV のデータ等から α-hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic acid 1-oxide (Va) と確認した。

同様にして IVb—d の接触還元によりオキシカルボン酸 Vb—d が得られた。これらの元素分析値、機器データ等を Table II にまとめた。

化合物 Va—d は CH₂N₂ もしくはエタノール/塩酸ガスで処理してエステル (VIa—d, VIIIa), ついでクロロ

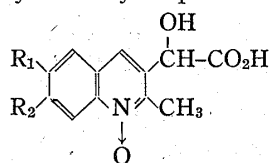
TABLE I. 3-Acetyl-2,4-dihydroxy-4-(o-nitrophenyl)crotonic Acid Lactones



Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
IVa	H	H	68	183—185	EtOH	C ₁₂ H ₉ NO ₆	54.76 (54.98)	3.45 (3.48)	5.32 (5.32)
IVb		OCH ₂ O	66	100—101	EtOH	C ₁₃ H ₉ NO ₈	50.82 (50.97)	2.95 (3.18)	4.56 (4.80)
IVc	OCH ₃	OCH ₃	42	269—271	MeOH	C ₁₄ H ₁₃ NO ₈	52.02 (51.90)	4.05 (3.81)	4.33 (4.31)
IVd	OH	H	22	122—123	50% MeOH	C ₁₂ H ₉ NO ₇ ·H ₂ O	48.49 (48.74)	3.70 (3.79)	4.80 (4.80)

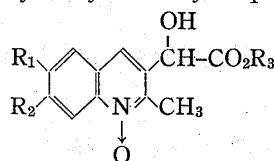
Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	UV λ max (EtOH) nm (Log ε)	NMR (DMSO-d ₆) δ			
			-COCH ₃	-OCH ₃	-CH	-OCH ₂ O
IVa	3400, 1795, 1660	266(4.05), 318(3.70)	2.40		6.60	
IVb	3450, 1760, 1660	270(4.17), 268(4.13) 315(3.89), 345(3.67) 381(3.68)	2.40		6.60	6.25
IVc	3300, 1760, 1670	242(4.25), 264(4.16) 318(4.08), 378(3.78)	2.38	3.85 3.90	6.70	
IVd	3600, 3400, 1785 1660	233(4.14), 260(3.93) 307(4.06), 316(4.03)	2.37		6.80	

9) Y. Kawazoe, M. Arai, S. Sawaki, M. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 381 (1970).

TABLE II. α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid 1-Oxides

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd.	(Found)	
							C	H	N
Va	H	H	88	242—243	H ₂ O	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	61.80 (61.61)	4.75 (4.58)	6.01 (5.94)
Vb		OCH ₂ O	84	240(dec.)	H ₂ O	C ₁₃ H ₁₁ NO ₆	56.32 (56.05)	4.00 (3.84)	5.05 (5.01)
Vc	OCH ₃	OCH ₃	87	182—183	50% MeOH	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆	57.33 (57.45)	5.16 (5.33)	4.78 (4.90)
Vd	OH	H	42	222—223	H ₂ O	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅	57.83 (57.92)	4.45 (4.50)	5.62 (5.55)

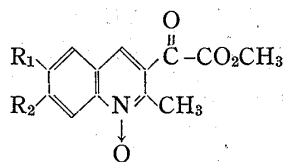
Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆)					
		-CH ₃	-CHOH	-CHOH	-OCH ₃	-OCH ₂ O-	C ₈ -H
Va	3450, 1700	2.67	5.45	5.45			8.55
Vb	3450, 1700	2.59	5.37	7.25		6.28	7.80
Vc	3400, 1710	2.59	5.37	7.73	3.90		7.85
Vd	3400, 1710	2.54	5.30				8.36

TABLE III. Alkyl α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxides

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
								Calcd.	(Found)	
								C	H	N
VIa	H	H	CH ₃	94	174—175	MeOH	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	63.15 (63.05)	5.30 (5.46)	4.67 (4.49)
VIb		OCH ₂ O	CH ₃	90	223—224	MeOH	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆	57.73 (57.56)	4.50 (4.50)	4.82 (4.66)
VIc	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	92	225—226	MeOH	C ₁₅ H ₁₇ NO ₆	58.63 (58.51)	5.58 (5.70)	4.56 (4.35)
VII	OCH ₃	H	CH ₃	88	197—198	MeOH	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅	60.64 (60.76)	5.45 (5.45)	5.05 (4.81)
VIIIa	H	H	C ₂ H ₅	75	110—111	AcOEt	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.60)	5.79 (5.74)	5.36 (5.36)

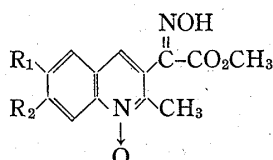
Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆)						
		-CH ₃	-OCH ₃	-COOH ₃ (C ₂ H ₅)	-CHOH	-CHOH	-OCH ₂ O	C ₈ -H
VIa	1750	2.65		3.71	5.60	6.63		8.60
VIb	1740	2.54		3.68	5.48	6.49	6.28	7.83
VIc	1750	2.56	3.93 3.96	3.68	5.49	6.48		7.93
VII	1760	2.54	3.89	3.66	5.47	6.50		8.42
VIIIa	1750	2.65		(1.15, t) (4.20, q)	5.60	6.65		8.60

TABLE IV. Methyl 2-Methyl-3-quinolineglyoxylate 1-Oxides



Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
IXa	H	H	81	126—127	Ligroin	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	63.67 (63.71)	4.52 4.27	5.71 5.58
IXb	OCH ₂ O		75	184—186	Benzene	C ₁₄ H ₁₁ NO ₆	58.13 (57.94)	3.83 3.77	4.84 4.80
IXc	OCH ₃	OCH ₃	77	204—206	Benzene	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆	59.01 (58.98)	4.95 4.99	4.59 4.53

Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	UV λ max (EtOH) nm (log ϵ)	NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆)				
			-CH ₃	-OCH ₃	-COOCH ₃	-OCH ₂ O-	C ₈ -H
IXa	1730, 1700	240(4.55), 320(3.78)	2.90		4.05		8.81
IXb	1750, 1700	268(4.52), 304(3.88) 332(3.87), 347(3.91) 363(3.98)	2.68		3.98	6.33	8.18
IXc	1740, 1690	256(4.59), 334(3.91) 349(3.96)	2.73	4.00 4.03	3.95		8.29

TABLE V. Methyl α -Hydroxyimino-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxides

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
Xa	H	H	75	250—252	MeOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄	59.94 (59.94)	4.65 4.90	10.77 10.56
Xb	OCH ₂ O		67	264—267	MeOH	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆	55.26 (55.56)	3.98 4.21	9.21 9.05
Xc	OCH ₃	OCH ₃	70	222—223	MeOH	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆	56.25 (56.05)	5.04 5.12	8.75 8.75

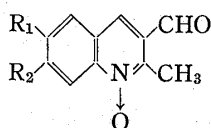
Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆)					C ₈ -H
		-CH ₃	-OCH ₃	-COOCH ₃	-OCH ₂ O-	=NOH	
Xa	3000—2400, 1710	2.41		3.84		13.08	8.62
Xb	3000—2400, 1715	2.33		3.83	6.30	12.83	7.90
Xc	3000—2400, 1715	2.33	3.94 4.01	3.83		13.07	8.02

ホルム中二酸化マンガン (MnO_2) 酸化で黄色の α -ケトエステル (IXa—c) を, さらに hydroxylamine 塩酸塩との反応でオキシム (Xa—c) に導びかれた. 尚 Vd の CH_2N_2 との反応では VII が得られた. VIa はクロロホルム中乾燥塩酸ガスを通じると塩酸塩を与える. これらの元素分析値, 機器データ等を Table III, IV, V にまとめた.

次に Va をジメチルスルホキシド (DMSO) 中 MnO_2 で酸化すれば mp 157—158° の黄色結晶が得られた. 本品は NMR で δ 10.35 に $-\text{CHO}$ のプロトンシグナルが認められることから酸化の脱炭酸をうけた 2-methyl-3-quinolinecarboxaldehyde 1-oxide (XIa) と確認した.

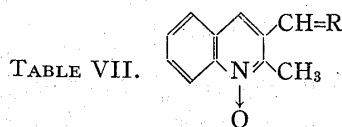
同様にして Vb, Vc から XIb, XIc が得られた. これらの元素分析値, 機器データ等を Table VI にまとめた.

TABLE VI. 2-Methyl-3-quinolinecarboxaldehyde 1-Oxides



Compd. No.	R_1	R_2	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		
							C	H	N
XIa	H	H	84	157—158	Benzene	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$	70.58 (70.46)	4.85 (4.84)	7.48 (7.36)
XIb		OCH_2O	80	236—238	MeOH	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4$	62.34 (62.10)	3.92 (3.91)	6.06 (6.06)
XIc	OCH_3	OCH_3	82	207—208	EtOH	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	63.15 (63.08)	5.30 (5.42)	5.67 (5.41)

Compd. No.	IR ν max (KBR) cm^{-1}	UV λ max (EtOH) nm (log ϵ)	NMR δ (DMSO- d_6)				
			$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{O}-$	$-\text{CHO}$	C_8-H
XIa	1710	240(4.66), 320(3.86)	3.00			10.35	8.75
XIb	1700	253(4.53), 320(3.89) 334(3.94), 350(4.00)	2.83		6.33	10.22	8.23
XIc	1695	253(3.70), 333(3.88) 348(3.93)	2.83	3.95 3.95		10.18	8.20



Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)		
						C	H	N
XII	NOH	49	242—243	MeOH	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	65.33 (65.55)	4.98 (5.15)	13.86 (14.01)
XIII	$(\text{N}-)_2$	35	283—285	MeOH	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	71.33 (71.57)	4.90 (4.93)	15.13 (14.96)
XIV	NNHCONH_2	56	266—267	DMF	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$	59.01 (58.86)	4.95 (4.77)	22.94 (23.07)
XV	NNHCSNH_2	38	236—245	DMF/ H_2O	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	55.36 (55.43)	4.64 (4.88)	21.52 (21.76)

このようにアルデヒド体が容易に得られたので抗菌作用物質合成の目的で XIa に hydroxylamine, hydrazine, semicarbazide, thiosemicarbazide を反応させ化合物 XII, XIII, XIV, XV を合成したが特に著しい作用を示す物質は得られなかった。これらの元素分析値等を Table VII にまとめた。

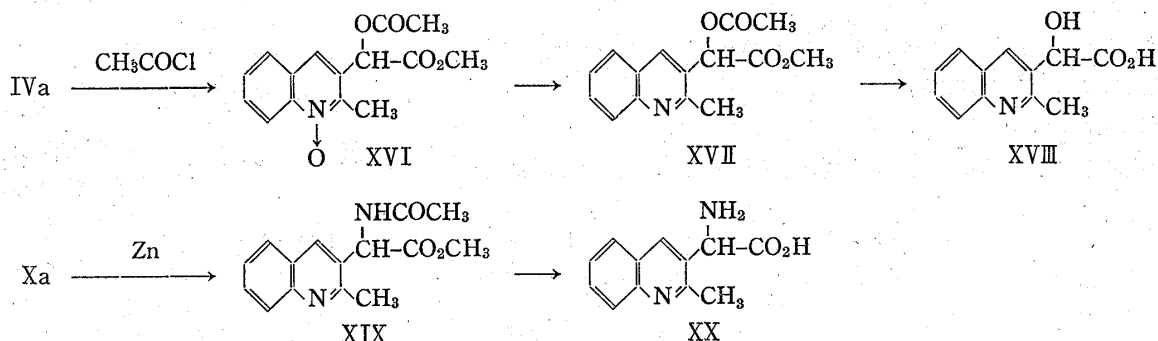


Chart 2

次にオキシ酸 Va の関連化合物として脱 N→O 体 XVIII および α-アミノ酸 XX の合成を計画した。即ち VIa を過剰の塩化アセチルと反応させ mp 158—159° のアセテート (XVI) とし、クロロホルム中三塩化リン¹⁰⁾と処理して N→O 基の脱酸素した XVII を得た。これらは IR, NMR からその構造を確認した。XVII を 5% 塩酸中 1 時間還流し α-hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic acid (XVIII) を塩酸塩として単離した。一方オキシム Xa を無水酢酸を含む酢酸中亜鉛末¹¹⁾と加温して methyl α-acetamido-2-methyl-3-quinolineacetate (XIX) を 74% の収率で得、5% 塩酸中 1 時間還流し α-amino-2-methyl-3-quinolineacetic acid (XX) の塩酸塩を、ついで triethylamine で中和して α-アミノ酸 (XX) (mp 198—200°, dec.) を得ることが出来た。

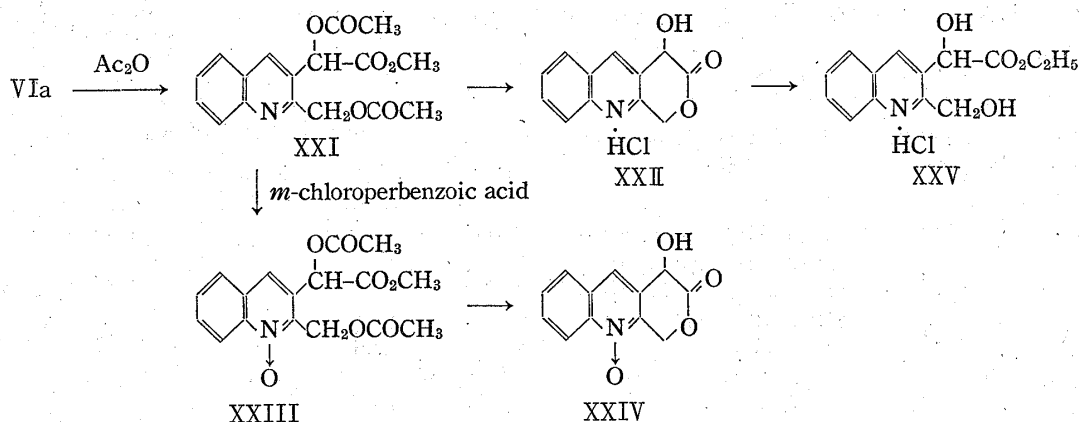


Chart 3

著者ら¹²⁾は先に 3-acetylquinoline 1-oxide の無水酢酸との反応で得た 2-acetoxymethyl-3-acetylquinoline を NaH と反応させて 2-hydroxymethyl-3-quinolinecarboxylic acid lactone を得たことを報告した。そこで今回対応する 6 員環ラク톤の合成を行った。即ち VIa を大過剰の無水酢酸と反応させて methyl α-acetoxy-2-acetoxymethyl-3-quinolineacetate (XXI) を得、これを 5% 塩酸中還流しジメチルホルムアミド (DMF)-アセトンから再結晶すれば mp 185—190° で分解する塩酸塩が得られた。本品は IR で 1775 cm⁻¹ にラクトンカルボニルの吸収を示し、NMR で δ 5.27 (2H, singlet) と δ 5.65 (1H, singlet) にラクトン環上のプロトンシグナルが認められること、および元素分析の結果から 4-hydroxy-1,4-dihydropyrano[3,4-b]quinolin-3-one hydrochloride (XXII) と確認した。なお XXII をエタノールから再結晶すればラクトン環の開いたエステル XXV に容易に変化する。また XXI を m-chloroperbenzoic acid と反応させ N→O 体 XXIII とし、5% 塩酸中還流

10) E.V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3565 (1957).

11) T. Sugawara, T. Toyota, K. Sasakura, T. Hidaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 1971 (1971).

12) T. Kurihara, T. Michida, H. Hirano, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **23**, 2451 (1975).

すると mp 170—173° で分解する 4-hydroxy-1,4-dihydropyrano[3,4-*b*]quinolin-3-one N-oxide (XXIV) が得られた。本品は IR で 3450 cm^{-1} に OH 基, 1780 cm^{-1} にラクトンカルボニルによる吸収, NMR で $\delta 5.65$ に $-\text{CHOH}$ の broad singlet が見られ重水処理で sharp singlet に変化すること, $-\text{CH}_2\text{O}-$ に相当する AB-quartet ($\delta 5.60, 1\text{H}; \delta 6.00, 1\text{H}; J=17\text{ Hz}$) が認められること, および元素分析の結果等からその構造を確認した。かくして IVa—d の還元的閉環によって各種のキノリン-3-酢酸誘導体を得ることが出来た。

次に IVa を過剰の CH_3N_2 を含むエーテル中撹拌したところ mp 99—100° の物質 XXVIa が得られた。この物質の構造を我々は先に⁹⁾ IV'a のメチルエステル体と推定したが, 先述の UV のデータからエーテルのような無極性溶媒中では IVa が open-型 (IV'a) をとるとは考え難く, さらに XXVIa の UV が $266 (4.05)\text{ nm}$ に吸収極大を示し, IVa のクロロホルム中の UV のデータと非常によく一致することからその構造を 3-acetyl-

TABLE VIII. 3-Acetyl-4-hydroxyl-2-methoxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic Acid Lactones

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd.	(Found)	
							C	H	N
XXVIa	H	H	94	99—100	MeOH	C ₁₃ H ₁₁ NO ₆	56.32 (56.20)	4.00 4.17	5.05 5.03
XXVIb	OCH ₂ O		92	148—149	Ligroin	C ₁₄ H ₁₁ NO ₈	52.34 (52.25)	3.45 3.51	4.36 4.13
XXVIc	OCH ₃	OCH ₃	92	166—167	MeOH	C ₁₅ H ₁₅ NO ₈	53.41 (53.41)	4.48 4.51	4.15 3.96
XXVIId	OCH ₃	H	87	134—135	MeOH	C ₁₄ H ₁₃ NO ₇	54.72 (54.89)	4.26 4.41	4.56 4.39

Compd. No.	IR ν max (KBr) cm^{-1}	UV λ max (EtOH) nm (log ϵ)	NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ			
			$-\text{COCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}$	$-\text{OCH}_2\text{O}-$
XXVIa	1780, 1650	266 (4.05)	2.33	4.30	6.15	
XXVIb	1770, 1645	244 (4.12), 283 (4.02), 330 (3.72)	2.35	4.33	7.20	6.72
XXVIc	1770, 1650	245 (4.11), 280 (4.03), 330 (3.70)	2.37	3.88 3.88 4.33	6.90	
XXVIId	1775, 1650	278 (4.16)	2.33	3.85 4.40	6.77	

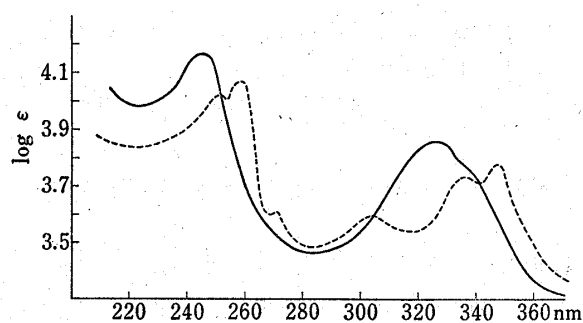


Fig. 2. UV Spectra of Va and XXVIIa in EtOH

—, Va; ---, XXVIIa.

4-hydroxy-2-methoxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic acid lactone と確認し, ここに先の推定構造を訂正したい。なお同様にして得た XXVIa—d の元素分析値, 機器データ等を Table VIII にまとめた。

ここに得られたメトキシラクトン体 (XXVIa—d) の接触還元について検討した。XXVIa をメタノール中 5% Pd-C 触媒の存在下接触還元すれば約 2 モル当量の水素を吸収し, mp 187—188° の白色結晶 XXVIIa が 91% の収率で得られた。本品は元素分析値が C₁₄H₁₅NO₅ に一致し, IR は $2800\text{—}2400\text{ cm}^{-1}$ に非常に幅広い吸収帯を, $1760, 1620, 1600\text{ cm}^{-1}$ に

強い吸収を示し, UV がキノリンオキソド誘導体とは異ったパターンを示し (Fig. 2), NMR (DMSO- d_6) では δ 2.50 に $-\text{CH}_3$, δ 3.38 に $-\text{COCH}_3$, δ 5.62 に $-\text{CH}$, δ 11.65 に重水処理で消失する $-\text{OH}$ のプロトンシグナルが認められるほかに, 新たに δ 3.65 に溶媒のメタノールが関与したと考えられる $-\text{COOCH}_3$ のプロトンシグナルを示した. また XXVIIa は希苛性ソーダ溶液に溶解し, 無水酢酸と加温すると IR で 1815 cm^{-1} に $>\text{N}-\text{OCOCH}_3$ 基による特徴的な吸収を示すアセタート XXXII を与える. さらに酸化白金 (PtO_2) の存在下接触還元しても原料回収に終るが, 亜鉛末-酢酸で還元するか, もしくはアセタート XXXII を 5% Pd-C の存在下接触還元すれば容易に dehydroxy 体 XXXIII を与える. これらの化学反応は 1-hydroxy-1,4-dihydroquinolin-4-one 誘導体において一般的なことである.¹³⁾ さらに XXXIII の UV が文献既知の 1,4-dihydro-2,3-dimethylquinolin-4-one¹⁴⁾ の UV と非常によく一致した.

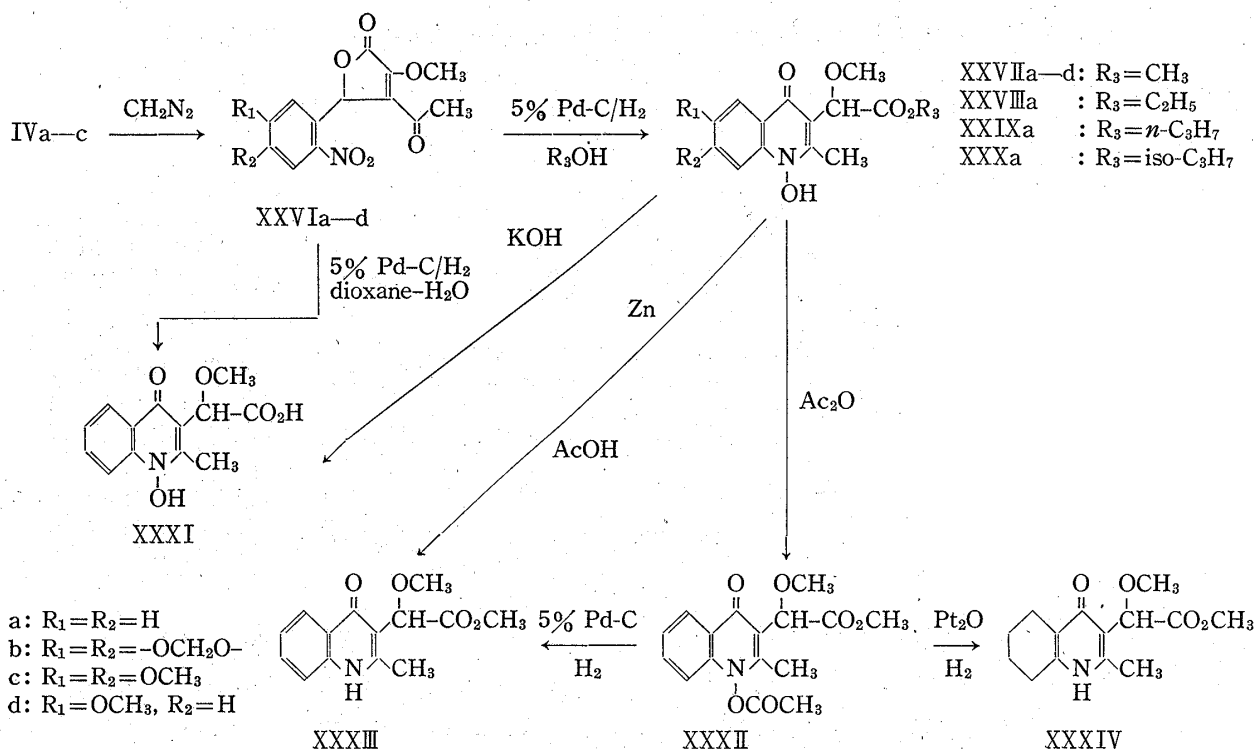


Chart 4

これらのことから XXVIIa の構造を methyl 1,4-dihydro-1-hydroxy- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinoline acetate と確定し, 先の推定構造⁹⁾ を訂正したい.

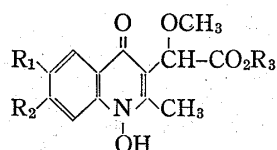
同様にして XXVIa をエタノール, n -プロパノール, iso-プロパノール中接触還元すればそれぞれの溶媒の関与したエステル体 XXVIIIa—XXXa が得られた. さらに XXVIa を 70% 含水ジオキサン中接触還元すればカルボン酸 XXXI が得られ, この物は XXVIIa—XXXa の加水分解によって得られたカルボン酸と完全に一致した. この事は XXVIa の接触還元の際, 各溶媒がエステル化に関与していることを示している. また XXVIb—d のメタノール中での接触還元によって XXVIIb—d が得られた. これらの元素分析値, 機器データ等を Table IX にまとめた.

なお XXXII を PtO_2 触媒の存在下接触還元したところ 1,4,5,6,7,8-hexahydro 誘導体 (XXXIV) が得られた.

以上のように hydroxylactone 体 (IVa—d) と methoxylactone 体 (XXVIa—d) の還元的閉環で全く異った結果が得られたが, キノリン N $\rightarrow$ O 体および 1-hydroxy-1,4-dihydroquinolin-4-ones の生成機構は Chart 5 に示された通りであると考えている.

13) J.D. Loudon, I. Wellings, *J. Chem. Soc.*, 1960, 3470.

14) P.J. Scheuer, F. Werny, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5569.

TABLE IX. Alkyl 1,4-Dihydro-1-hydroxy- α -methoxy 2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetates

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Formula	Analysis (%)		
								Calcd. (Found)	C	H N
XXVIIa	H	H	CH ₃	91	187—188	MeOH	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅	60.64 (60.72)	5.45 5.56	5.05 4.98
XXVIIb	OCH ₂ O		CH ₃	71	211—213	MeOH	C ₁₅ H ₁₅ NO ₇	56.07 (55.83)	4.71 4.58	4.35 4.64
XXVIIc	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	74	146—147	MeOH	C ₁₆ H ₁₉ NO ₇ 1/2·H ₂ O	55.48 (55.52)	5.82 6.02	4.04 4.02
XXVIIId	OCH ₃	H	CH ₃	70	200—202	MeOH	C ₁₅ H ₁₇ NO ₆	58.63 (58.49)	5.58 5.67	4.56 4.74
XXVIIIa	H	H	C ₂ H ₅	88	163—164	AcOEt	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	61.85 (61.78)	5.88 6.07	4.81 4.87
XXIXa	H	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	85	131—132	AcOEt	C ₁₆ H ₁₉ NO ₅	62.94 (63.11)	6.27 6.04	4.59 4.63
XXXa	H	H	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	85	173—174	MeOH	C ₁₆ H ₁₉ NO ₅	62.94 (62.93)	6.27 6.22	4.59 4.59

Compd. No.	IR ν max (KBr) cm ⁻¹	NMR δ (DMSO- <i>d</i> ₆)						
		-CH ₃	-CHOCH ₃	-COOR ₃	-OCH ₃	-CHOCH ₃	N-OH	-OCH ₂ O
XXVIIa	1760, 1620 1600	2.50	3.38	3.65		5.62	11.65	
XXVIIb	1750, 1620	2.42	3.31	3.60		5.53	11.80	6.17
XXVIIc	1750, 1620	2.45	3.34	3.64	3.89 3.96	5.62	11.82	
XXVIIId	1750, 1620 1600	2.46	3.33	3.62	3.87	5.60	11.85	
XXVIIIa	1760, 1610 1600	2.51	3.36	1.15(t) 4.15(q)		5.60	11.80	
XXIXa	1760, 1600	2.51	3.37	0.79(t) 1.54(m) 4.05(t)		5.61	11.80	
XXXa	1760, 1610	2.65	3.30	1.15(d) 5.05(m)		5.56	11.20	

次にオキシ酸 Va に若干の *Aspergillus flavus*(Af) に対する増殖促進作用, 大豆の生長促進作用が認められたので, その作用を詳しく検討する目的で Va の光学分割を行った. 釘田ら¹⁵⁾ は冠血管拡張作用等を有する *dl*- α -2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*o*-nitrophenylthio)-propionic acid の光学分割がシンコニジン塩による方法で容易に行なえる事を報告している. そこで Va のメタノール溶液に等モルのシンコニジンを加え 30 分加温後減圧下溶媒を留去して得られる油状物質を放置すると半結晶化し, *iso*-プロパノールから再結晶すれば容易に *d*-型オキシ酸のシンコニジン塩 (mp 134—136°) が得られ, 希塩酸で遊離酸にし, 純品として *d*-型オキシ酸 (Va-*d*), mp 250—252°, $[\alpha]_D^{20} + 105^\circ$ を得た. 一方対掌体である *l*-型オキシ酸のシンコニジン塩は結晶化せず純品として単離出来なかったが, *d*-型塩をろ取した母液を濃縮し, 少量の *iso*-プロパノールを加え析出する結晶をろ取す

15) 井上博純, 竹尾 聡, 河津光高, 釘田博至, 薬誌, **93**, 729 (1973).

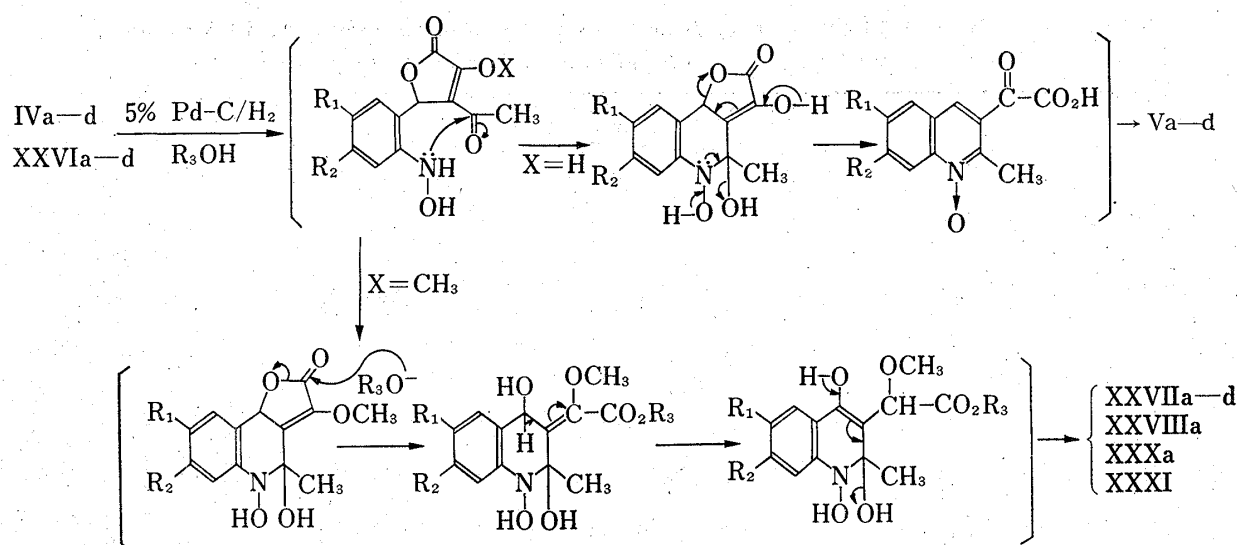


Chart 5

る操作をくり返した後母液を希塩酸で処理することにより、多少純度の悪い *l* 型オキシ酸 (Va-*l*), mp 246—248°, $[\alpha]_D^{20} -95^\circ$ を得ることが出来た。

生理活性

Aspergillus flavus 増殖促進作用 液体培地 (実験の部) に 200 ppm, 1000 ppm の濃度のオキシ酸 (Va-*dl*, Va-*d*, Va-*l*) を加え、同一菌量を接種し、27° で 5 日間振盪培養して得られた乾燥菌体量を算出した (Table X)。

TABLE X. Effect of α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid 1-Oxide (Va) on *Aspergillus flavus*

Concentration (ppm)	Dry myserial weight (mg/100 ml broth)			
	Control	Va- <i>dl</i>	Va- <i>d</i>	Va- <i>l</i>
0	216			
200		421	235	818
1000		284	283	569

この表から明らかなように *l* 型オキシ酸に最も強い作用が認められた。

大豆の成長促進作用 インドール酢酸およびその類縁化合物に秀れた植物成長調整作用のある事が知られており、その構造と生理活性との関係が検討され、活性を示すためには i) 環状 (不飽和) 構造を有すること, ii) カルボキシル基もしくは容易にカルボキシル基に変換しうる側鎖構造を有すること, iii) カルボキシル基と環状構造との間に少くとも 1 個の炭素原子を有すること等が必要とされている。¹⁶⁾ オキシ酸 Va はこれらの条件をよく満足する構造を持っているため、大豆¹⁷⁾ を用い 20 ppm の濃度の Va-*dl*, Va-*d*, Va-*l* およびインドール酢酸について 22° で 7 日間孵卵器中で放置した後その全長を測定し、薬物無添加の対照と比較した結果を Table XI にまとめた。

この結果 *l* 型オキシ酸に最も強い作用が認められた。なおインドール酢酸は 20 ppm の濃度では著しくその成長を阻害し、1 ppm の濃度では Va-*l* と同程度の作用を示した。今後さらにこれらオキシ酸について土壌中での結果を観察する必要があるものと思われる。

1973 年、松島ら¹⁸⁾ はトウモロコシから数少ないキノリンを母核に持った植物成長作用を有する物質 2,8-dihydroxycinnchoninic acid (Zeanic acid) を単離している。

16) 山下恭平, “植物の生理活性物質,” 南江堂, 東京, 1975, p. 9.

17) 大豆は北海道産の白鳥枝豆種を用いた。

18) H. Matsushima, H. Fukumi, K. Arima, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 1865 (1973).

TABLE XI. Effect of α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid 1-Oxide (Va) and Indole-3-acetic Acid (IAA) on Soy Beans at the Concentration of 20 ppm

Group	Full length of soy beans (cm)				
	Control	Va-dl	Va-d	Va-l	IAA
1.	16.4 ^{a)}	20.5	16.7	23.3	4.9(22.5) ^{b)}
2.	17.5	21.0	16.5	24.5	4.8(23.0)

a) The values represent the average of the full length of the selected 8 grains of soy beans of the tested 12 grains.

b) Data at 1 ppm.

急性毒性 Va のマウスにおける LD₅₀ を検討した。経口、皮下投与における LD₅₀ は 10000 mg/kg 以上、腹腔内投与では 5000—10000 mg/kg であった。中毒症状として経口、皮下では自発運動減少、静止状態が見られ、腹腔内では更に失調性歩行等が認められた。このように Va は大量投与により中枢性神経抑制作用を呈する極めて低毒性物質と推定される。

実験の部¹⁹⁾

3-Acetyl-2,4-dihydroxy-4-(*o*-nitrophenyl) crotonic Acid Lactones(IVa—d) *o*-Nitrobenzaldehyde(Ia—d) (0.1 mol) と ethyl 2,4-dioxopentanoate(II) (0.1 mol) (なお攪拌困難な Ib, Ic の場合は過剰の II を加える) を混ぜ piperidine 10 滴を加え 30—40° で 24 hr 激しく攪拌する。冷 EtOH 20 ml を加え攪拌、結晶をろ取、再結晶して得 (Table I)。

α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid 1-Oxides(Va—d) IVa—d(0.05 mol) を MeOH 250 ml に溶解、5% Pd—C 2.5 g を加え中圧接触還元装置で初気圧 3—4 kg/cm² の水素気流中 10 hr 振盪する。析出した結晶を触媒と共にろ取、飽和 NaHCO₃ 溶液に加え反応生成物をとく。触媒をろ去し、母液を氷冷下濃塩酸で中和して析出する結晶をろ取、再結晶して得。MeOH を減圧下留去し、結晶性残渣を再結晶すればさらに少量のオキシン酸 (V) が得られる (Table II)。Va: UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ) 240 (4.18), 320 (3.85)。

Methyl α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxides(VIa—c, VII) Va—d を大過剰の CH₂N₂ エーテル溶液に加え、一夜室温で激しく攪拌する。析出した結晶をろ取、再結晶して得 (Table III)。VIa: UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ) 239 (4.15), 322 (3.87)。

Ethyl α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxide(VIIIa) Va(0.01 mol) を無水 EtOH 100 ml に溶解、氷冷下乾燥塩酸ガスを飽和させ一夜室温で放置後塩酸ガスが発生しなくなるまで還流する。溶媒を減圧下留去し、油状残渣を CHCl₃ にとかし NaHCO₃ 水、水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、ついで溶媒を留去して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table III)。

Methyl 2-Methyl-3-quinolineglyoxylate 1-Oxides(IXa—c) VIa—c (0.01 mol) を CHCl₃ 200 ml に溶解、活性 MnO₂ 5 g を加え 24 hr 室温で激しく攪拌する。MnO₂ をろ取した母液を濃縮して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table IV)。

Methyl α -Hydroxyimino-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxides(Xa—c) IXa—c (0.01 mol), NH₂OH·HCl (0.015 mol) を MeOH 50 ml にとかし一夜還流する。MeOH を留去して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table V)。

2-Methyl-3-quinolinecarboxaldehydes(XIa—c) Va—c (0.005 mol) を DMSO 10 ml に溶解、活性 MnO₂ 2 g を加え室温で一夜激しく攪拌する。MnO₂ をろ去し、母液に水 200 ml を加え、CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥 (Na₂SO₄)、ついで溶媒を留去して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table VI)。

VIa の塩酸塩 VIa 0.1 g を CHCl₃ 20 ml にとかし、氷冷下乾燥塩酸ガスを通じ析出する結晶をろ取、MeOH から再結晶して mp 148—150° の無色針状晶の塩を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₄ClNO₄: C, 55.03; H, 4.97; N, 4.93. Found: C, 54.95; H, 4.97; N, 5.14。

XIa とアミン類との反応 XIa (0.005 mol) とアミン類 (NH₂OH·HCl, NH₂NH₂·2HCl, NH₂NHCONH₂·HCl, NH₂NHCSNH₂·HCl) を MeOH 20 ml にとかし一夜還流後溶媒を留去して得られる粗結晶を再結晶して、化合物 XII—XV を得 (Table VII)。

Methyl α -Acetoxy-2-methyl-3-quinolineacetate 1-Oxide(XVI) VIa 1.23 g (0.005 mol) を無水 CHCl₃ 20 ml に溶解、塩化アセチル 390 mg (0.015 mol) を加え 40° で一夜攪拌する。冷水中に注ぎ、CHCl₃ 層を Na-

19) 融点は未補正、IR は JASCO Model RA-1 で測定、NMR は Hitachi R-24A で測定し、Si(CH₃)₄ を内部標準として δ (ppm) 値で示した。Mass は Hitachi RMU-7L 型で測定した。

HCO₃ 水, 水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄), ついで溶媒を留去した残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製, さらにベンゼン-リグロインから再結晶して mp 158—160° 無色針状晶 XVI 0.93 g (65%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₅H₁₅NO₅: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84. *Found:* C, 62.56; H, 5.37; N, 4.89. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1780, 1760 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s, -COCH₃), 2.68 (3H, s, -CH₃), 3.78 (3H, s, -COOCH₃), 6.48 (1H, s, -CH), 8.60 (1H, d of d, $J=8, 3$ Hz, C₈-H).

Methyl α -Acetoxy-2-methyl-3-quinolineacetate (XVII) XVI 0.58 g (0.2 mmol) を無水 CHCl₃ 10 ml に溶解, 三塩化リン 0.55 g (0.4 mmol) を加え 1 hr 還流する. 冷水中に注ぎ, CHCl₃ 層を NaHCO₃ 水, 水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄), ついで溶媒を留去した残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製, さらにリグロインから再結晶して mp 103—104° の無色立方晶 XVII 0.45 g (82%) を得. 本品は空气中に放置すれば徐々に赤色を呈して分解する. *Anal. Calcd.* C₁₆H₁₅NO₄: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. *Found:* C, 66.08; H, 5.48; N, 5.41. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (CO). NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s, -COCH₃), 2.87 (3H, s, -CH₃), 3.77 (3H, s, -COOCH₃), 6.38 (1H, s, -CH), 8.20 (1H, s, C₄-H).

α -Hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid Hydrochloride (XVIII) XVII 273 mg (1 mmol) を 5% 塩酸 10 ml にとかし, 1 hr 還流する. 活性炭で脱色し水を減圧下留去して得られる粗結晶をジメチルホルムアミド-ベンゼンから再結晶して mp 204—206° (dec.) の無色プリズム晶 XVIII 215 mg (85%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₂H₁₂ClNO₃: C, 56.81; H, 4.76; N, 5.52. *Found:* C, 57.01; H, 4.77; N, 5.70. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (OH), 1755 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10 (3H, s, -CH₃), 5.63 (1H, s, -CHOH), 9.17 (1H, s, C₄-H).

Methyl α -Acetamido-2-methyl-3-quinolineacetate (XIX) Xa 1.30 g (0.005 mol) を AcOH 50 ml と無水酢酸 (Ac₂O) 5 ml の混液に溶解, 亜鉛末 1.50 g を加え 30—40° で一夜激しく攪拌する. 亜鉛末をろ去し, 母液を減圧下濃縮した残渣を CHCl₃ にとかし, NaHCO₃ 水, 水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄), ついで溶媒を留去する. 残渣に少量のベンゼンを加えて析出する結晶をろ取, ベンゼンから再結晶して mp 194—196° の無色プリズム晶 XIX 1.01 g (74%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₅H₁₆N₂O₃: C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29. *Found:* C, 66.12; H, 5.96; N, 10.29. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (NH), 1760, 1680 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95 (3H, s, -COCH₃), 2.70 (3H, s, -CH₃), 3.70 (3H, s, -COOCH₃), 5.80 (1H, d, $J=5$ Hz, -CH), 8.80 (1H, d, $J=5$ Hz, -NH). MS: m/e 272 (M⁺).

α -Amino-2-methyl-3-quinolineacetic Acid (XX) XIX 0.27 g (1 mmol) を 5% 塩酸 10 ml にとかし 1 hr 還流する. 活性炭で脱色し水を減圧下留去して得られる粗結晶を EtOH-エーテルから再結晶して mp 198—200° (dec.) の XX の二塩酸塩 0.19 g (65%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₃: C, 49.84; H, 4.87; N, 9.69. *Found:* C, 49.60; H, 4.87; N, 10.00. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1765 (CO). この二塩酸塩 1.30 g を水 20 ml にとかしトリエチルアミン 1.0 g を加えた後 CHCl₃ で 3—4 回抽出する. 水層を活性炭で脱色し, 減圧乾固して得られる残渣を EtOH-エーテルから再結晶して mp 190—195° (dec.) の無色粉末 XX (450 mg) を得. *Anal. Calcd.* C₁₂H₁₂N₂O₂·2H₂O: C, 57.13; H, 6.39; N, 11.11. *Found:* C, 56.81; H, 6.56; N, 11.17. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1620 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 2.75 (3H, s, -CH₃), 4.25 (1H, s, -CH), 8.42 (1H, s, C₄-H).

Methyl α -Acetoxy-2-acetoxymethyl-3-quinolineacetate (XXI) VIa 2.47 g (0.01 mol) を Ac₂O 25 ml に懸濁させ, Pyridine 数滴を加えるとわずかに発熱して VIa が溶解する. 一夜室温で放置後氷水中に注ぎ Na₂CO₃ で過剰の Ac₂O を分解し CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層を水洗, 乾燥 (Na₂SO₄), ついで溶媒を留去した残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製, ついでリグロインから再結晶して mp 84—85° の無色針状晶 XXI 2.48 g (75%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₇H₁₇NO₆: C, 61.63; H, 5.17; N, 4.23. *Found:* C, 61.79; H, 5.34; N, 4.21. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12 and 2.25 (each 3H, each s, 2×-COCH₃), 3.77 (3H, s, -COOCH₃), 5.75 (2H, s, -CH₂), 6.55 (1H, s, -CH), 8.75 (1H, s, C₄-H).

4-Hydroxy-1,4-dihydropyrano[3,4-*b*]quinolin-3-one Hydrochloride (XXII) XXI 331 mg (1 mmol) を 5% 塩酸 10 ml にとかし 1 hr 還流する. 活性炭で脱色し減圧下水を留去して得られる粗結晶をジメチルホルムアミド-アセトンから再結晶して mp 185—190° (dec.) の無色プリズム晶 XXII 138 mg (55%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₂H₁₀ClNO₃: C, 57.27; H, 4.01; N, 5.57. *Found:* C, 57.45; H, 4.30; N, 5.42. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1775 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 5.27 (2H, s, -CH₂O-), 5.65 (1H, s, -CHOH), 9.17 (1H, s, C₄-H).

Methyl α -Acetoxy-2-acetoxymethyl-3-quinolineacetate 1-Oxide (XXIII) XXI 1.0 g (3 mmol) を CHCl₃ 20 ml に溶解, 冷時 *m*-chloroperbenzoic acid 0.8 g を加え冷蔵庫中で一夜放置する. CHCl₃ 層を NaHCO₃ 水, 水で洗淨, 乾燥 (Na₂SO₄), ついで溶媒を留去した残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製, ついでリグロインから再結晶して mp 104—105° の無色針状晶 XXIII 0.91 g (87%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₇H₁₇NO₇: C, 58.79; H, 4.93; N, 4.03. *Found:* C, 58.62; H, 4.87; N, 3.91. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760, 1745 (CO). NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12 and 2.25 (each 3H, each s, 2×-COCH₃), 3.78 (3H, s, -COOCH₃), 5.75 (2H, s, -CH₂), 6.55 (1H, s, -CH), 8.75 (1H, d of d, $J=8, 3$ Hz, C₈-H).

4-Hydroxy-1,4-dihydropyrano[3,4-*b*]quinolin-3-one N-Oxide (XXIV) XXIII 347 mg (1 mmol) を 5% 塩酸 10 ml にとかし 1 hr 還流し, 冷後析出する結晶をろ取する. 母液を半分濃縮して得られる結晶と合わせ, ジメチルホルムアミド-MeOH から再結晶して mp 170—173° (dec.) の無色針状晶 XXIV 176 mg (76%) を得. *Anal. Calcd.* C₁₂H₉NO₄: C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06. *Found:* C, 62.16; H, 3.86; N, 6.00. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450

(OH), 1780 (CO). NMR (DMSO- d_6) δ : 5.65 (1H, broad s, $-\text{CHOH}$), 5.60 and 6.00 (each 1H, each d, $J=17$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 6.90 (1H, broad s, $-\text{OH}$), 8.03 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.55 (1H, d of d, $J=8, 3$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$).

Ethyl α -Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-quinolineacetate Hydrochloride (XXV) XXII 251 mg (1 mmol) を EtOH 10 ml 中還流し, 溶媒を留去して得られる粗結晶を EtOH-エーテルから再結晶して mp 155—156° の無色鱗片状晶 XXV 273 mg (92%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: C, 56.47; H, 5.41; N, 4.70. Found: C, 56.21; H, 5.20; N, 4.77. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (CO). NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.15 (2H, q, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.23 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 5.75 (1H, s, $-\text{CH}$), 9.15 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$).

3-Acetyl-4-hydroxy-2-methoxy-4-(*o*-nitrophenyl)crotonic Acid Lactones (XXVla—d) IVa—c を大過剰の CH_2N_2 エーテル溶液に加え一夜攪拌する. 溶媒を留去して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table VIII).

Alkyl 1,4-Dihydro-1-hydroxy- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetates (XXVIIa—d, XXVIIIa—XXXa) XXVla—d (0.005 mol) を R_3OH 50 ml に溶解, 5% Pd-C 1.5 g を加え中圧接触還元装置を用い初気圧 4 kg/cm² の水素気流中 10 hr 振盪する. 触媒をろ去し, 母液を減圧濃縮して得られる粗結晶を再結晶して得 (Table IX).

1,4-Dihydro-1-hydroxy- α -methoxy-2-methyl-3-quinolineacetic Acid (XXXI) i) XXVla 2.77 g (0.01 mol) を 70% 含水ジオキサン 100 ml に溶解, 5% Pd-C 2.0 g を加え初気圧 4 kg/cm² の水素気流中 10 hr 振盪する. 触媒をろ去し母液を減圧濃縮して得られる粗結晶を水から再結晶して mp 193—194° の無色プリズム晶 XXXI 1.94 g (74%) を得. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 59.31; H, 4.98; N, 5.32. Found: C, 59.48; H, 5.24; N, 5.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750 (CO). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.60 (1H, s, $-\text{CH}$), 11.85 (1H, broad s, $-\text{NOH}$). ii) XXVIIa—XXXa 1 mmol を NaOH 50 mg を含む水 10 ml にとかし 75° で 4 hr 加温する. 濃塩酸で中和して析出する結晶をろ取, 水から再結晶して mp 193—194° の XXXI を 65—70% の収率で得. 混融および IR の比較により同定.

Methyl 1-Acetoxy-1,4-dihydro- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetate (XXXII) XXVIIa 1.36 g (0.005 mol) を Ac_2O 10 ml にとかし pyridine 一滴を加え 70° で 5 hr 加温する. 冷水中に注ぎ Na_2CO_3 で過剰の Ac_2O を分解し CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 層を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), ついで溶媒を留去して得られる粗結晶を AcOEt から再結晶して mp 188—189° の無色針状晶 XXXII 1.49 g (94%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 60.18; H, 5.37; N, 4.39. Found: C, 59.93; H, 5.27; N, 4.22. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1815, 1760 (CO). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 240 (4.30), 280 (sh) (3.47), 292 (3.59), 325 (3.96). NMR (CDCl_3) δ : 2.40 and 2.50 (each 3H, each s, $2 \times -\text{OCOCH}_3$), 3.45 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.90 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.45 (1H, d of d, $J=8, 3$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$).

Methyl 1,4-Dihydro- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetate (XXXIII) i) XXVIIa 277 mg (1 mmol) を AcOH 50 ml に溶解, 亜鉛末 1.0 g を加え 70° で 4 hr 激しく攪拌する. 亜鉛末をろ去し, 母液を濃縮して得られる粗結晶を MeOH から再結晶して mp 231—232° の無色プリズム晶 XXXIII 219 mg (84%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. Found: C, 64.19; H, 5.80; N, 5.52. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (CO). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 243 (4.34), 253 (4.30), 280 (3.45, sh), 293 (3.66), 318 (4.00), 330 (4.00). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.42 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.30 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.45 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.10 (1H, d of d $J=8, 3$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$). ii) XXXII 319 mg (1 mmol) を MeOH 10 ml にとかし 5% Pd-C 100 mg 加え中圧接触還元装置を用い初気圧 4 kg/cm² の水素気流中 10 hr に振盪する. 触媒をろ去し母液を濃縮して得られる粗結晶を MeOH から再結晶し mp 231—232° の無色プリズム晶 XXXIII 232 mg (89%) を得. 混融および IR の比較により同定.

Methyl 1,4,5,6,7,8-Hexahydro- α -methoxy-2-methyl-4-oxo-3-quinolineacetate (XXXIV) XXXII 319 mg (1 mmol) を MeOH 10 ml にとかし PtO_2 50 mg を加え常温常圧で接触還元する. 触媒をろ去し母液を濃縮して得られる粗結晶を MeOH-AcOEt から再結晶し mp 207—208° の無色プリズム晶 XXXIV 196 mg (74%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 63.50; H, 7.32; N, 5.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1765 (CO). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.25 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.35 (1H, s, $-\text{CH}$), 12.00 (1H, broad s, NH).

オキシ酸 Va の光学分割 シンコニジン 14.75 g (0.5 mol) とオキシ酸 Va 11.65 g (0.5 mol) を MeOH 1 l にとかし水浴上 30 分加温する. 減圧下 MeOH を留去して得られる油状物質を放置すれば半結晶化する. iso-プロパノールを加え析出する結晶をろ取し, 母液を濃縮し析出する結晶をろ取する操作をくり返し, 合計 12.40 g の結晶を得. iso-プロパノールから再結晶して mp 136—137° の *d*- α -hydroxy-2-methyl-3-quinolineacetic acid 1-oxide (Va-d) のシンコニジン塩 10.5 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 68.24; H, 6.47; N, 7.70. Found: C, 68.39; H, 6.56; N, 7.70. これを少量の水にとかし, 希塩酸で酸性にして析出する結晶をろ取, 水から再結晶して mp 250—252° の Va-d 4.01 g を得. $[\alpha]_D^{20} +105$ (DMSO, $c=1.0$). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 61.80; H, 4.75; N, 6.01. Found: C, 62.07; H, 4.86; N, 6.24. 一方 Va-d のシンコニジン塩をろ取した母液を濃縮して得られる油状物質を少量の水にとかし, 希塩酸で酸性にして析出する結晶をろ取, 水から再結晶して mp 246—248° の Va-l 4.15 g を得. $[\alpha]_D^{20} -95$ (DMSO, $c=1.0$). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 61.80; H, 4.75; N, 6.01. Found: C, 62.09; H, 4.81; N, 6.17.

Aspergillus flavus の培養 500 ml の振盪コルベンに合成培地 (K_2HPO_4 0.1 g, $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ 0.05 g, KCl 0.2 g, $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ 1 mg, sucrose 3.0 g, H_2O 100 ml) を 100 ml ずつ分注し, 120° で 15 分滅菌, サンプルを加えさらに 100° , 10 分滅菌した後 *Af* を接種し 27° で 5 日間振盪培養した後, 菌体をろ取し, 乾燥して菌体重量を求めた.

大豆発育試験 直径 15 cm のシャーレーに滅菌綿をひき, 各種オキシ酸 (*Va-dl*, *Va-d*, *Va-l*) (20 ppm) およびインドール酢酸 (20 ppm, 1 ppm) の溶液 40 ml を加える. 1% 次亜塩素酸ナトリウム溶液に 5 分間浸し, 蒸留水でよく洗浄した 12 粒の大豆を入れ, 孵卵器中で 1 週間放置し発育の良好な 8 本を選びその全長の平均値を求めた. 薬物無添加の対照についても同様に操作した.

急性毒性 体重 23—28 g の雄性 ddy 系マウス一群 10 匹とし, 検体は 5% アラビヤゴム液または 0.5% CMC 液で懸濁液として使用し, 投与後一週間にわたり一般症状の観察を行った.

謝辞 本研究にあたり Mass および NMR スペクトルを測定していただいた本学松永春洋教授, 沼田敦助教授, 元素分析を担当された辻坊洋子助手, ならびに実験の一部を担当した大下幸人, 春澤信哉両学士に感謝致します. また毒性試験は堺化学工業株式会社醍醐皓二博士, 斉藤元一氏にお願いしました. 厚くお礼申し上げます.