

複素環式化合物の合成研究 (第 515 報¹⁾) Streptonigrin 関連化合物の合成研究
(第 11 報²⁾) 2-Chloro-5,6,8-trimethoxyquinoline の合成について

亀谷哲治,^{3a)} 小塚厚人, 照井恒一^{3b)}

東北大学薬学部,^{3a)} 三丸製薬合資会社^{3b)}

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DXV.¹⁾ Syntheses of
Streptonigrin and Related Compounds. XI.²⁾ Synthesis of
2-Chloro-5,6,8-trimethoxyquinoline

TETSUJI KAMETANI,^{3a)} ATSUTO KOZUKA and TSUNEKAZU TERUI^{3b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{3a)} and Mitsumaru

Pharmaceutical Partnership Ltd.^{3b)}

(Received June 26, 1972)

For the synthesis of streptonigrin skeleton by the Ullmann reaction, 2-chloroquinoline derivative was obtained from *p*-anisidine as the starting material. *p*-Anisidine was converted to 6-methoxy-5-nitroquinoline 1-oxide (V) by a three-step procedure. Treatment of V with phosphoryl chloride gave 2-chloroquinoline derivative (VI). Reduction of the nitro group with stannous chloride in ethanol solution saturated with hydrogen chloride gas afforded an amino compound (VIIa), which was submitted to the oxidation using Fremy's salt. Further, *p*-quinolinedione (VIII) was reduced to IXa, which was methylated with diazomethane to afford 2-chloro-5,6,8-trimethoxyquinoline (IXc).

Streptonigrin (I) および hexamethyl 誘導体 (II) の全合成を目的とし、さらにキノロン骨格を有するキノリン類の抗ガン作用に興味を有したので、種々の合成の検討を試みてきた。本報では Ullmann 反応による BC 環の縮合を検討するため AB 環に相当する 2-ハロゲノキノリン (IIIa) の合成を試み、若干の知見を得たので報告する。

Streptonigrin の合成において最も困難と考えられる一つにキノリン部分とピリジン部分 (C 環) との結合方法がある。そこで先に著者らは BC 環の結合方法として 2-プロモキノリンと 2-プロモピリジン誘導体とを Ullmann 反応に付すことにより、低収率ながらも quinolylpyridine 誘導体⁴⁾ の合成に成功しているので化合物 IIIa の合成に着手した。

すでに亀谷ら⁵⁾ は IIIb の合成に成功しているが IIIb を過酸化水素にて処理し N-oxide としたのちオキソ塩化リンにて IIIa に導びく試みは 8 位のメトキシル基の立体障害のためか、N-oxide が生成しないことはすでに報告している⁴⁾ ので、最初からハロゲンを有する AB 環の合成に着手した。

原料として *p*-アニジシン (IV) を用い 3 行程で 6-methoxy-5-nitroquinoline N-oxide (V) に導びき、⁶⁻⁸⁾ つぎに V を塩化スルフルルで処理して VI に導びかんとしたが低収率であった。そこでオキソ塩化リンにて処理したところ収率よく VI が得られた。ついでニトロ基の還元を種々試みた。すなわち鉄-塩酸、亜鉛末-塩酸、およびスズと塩酸による還元を試みたが好結果は得られなかったので塩酸ガス飽和のエタノール溶液中塩化第一スズを

1) 第 514 報: T. Kametani, S. Shibuya, S. Kano, *J. Chem. Soc. Perkin I*, in press.

2) 第 10 報: 亀谷哲治, 田中貞夫, 小塚厚人, 薬誌, 91, 1068 (1971).

3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Miyagimachi, Miyagi-gun, Miyagi.

4) 亀谷哲治, 小笠原国郎, 小塚厚人, 塩 雅久, 薬誌, 87, 254 (1967).

5) 亀谷哲治, 小笠原国郎, 薬誌, 85, 985 (1965).

6) R.C. Elderfield, W.J. Gensler, T.A. Williamson, J.M. Griffing, S.M. Kupchan, J.T. Maynard, F.J. Kreysa, J.B. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1584 (1946).

7) H. Decker, H. Engler, *Ber.*, 42, 1739 (1909).

8) 石川正雄, 薬誌, 65B, 102 (1945).

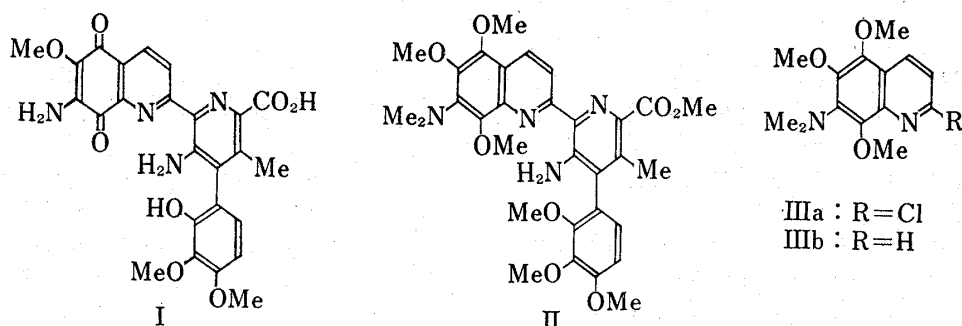


Chart 1

用い、加熱下還元したところ高収率で VIIa を得ることができた。つぎに Zimmer らの方法⁹⁾ に準じて製した Fremy's Salt を用いキノンへの酸化を試みた。この際 *o*-キノンの生成も考えられたが、得られた成績体の物理的諸データにより否定された。すなわち赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて 1697, 1675 cm^{-1} に *p*-キノンに基づく吸収が見られ、また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにて 3.90 ppm にメトキシル基のメチルに基づくシグナル、および 6.47 ppm に C₇-位に基づくプロトンが観察されることにより同定確認した。つぎに VIII は亜二チオン酸ナトリウム水溶液にて容易に還元され、¹⁰⁾ ジハイドロキシ誘導体 (IXa) に導びくことができた。さらに IXa をメタノール中大過剰のジアゾメタン-エーテル溶液 (ニトロソメチル尿素より製す) を作用させ IXc に導びくことができた。

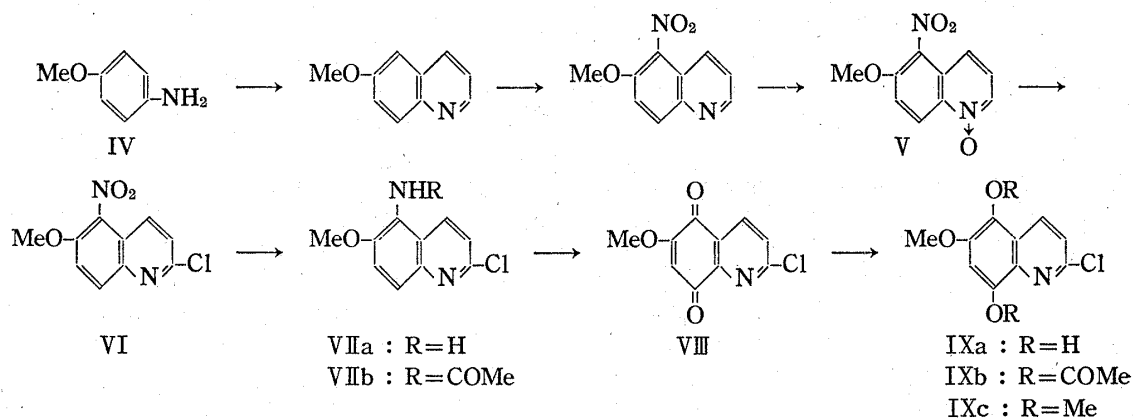


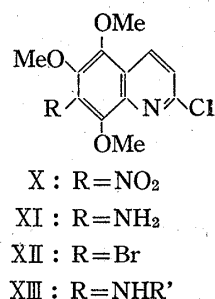
Chart 2

さらに IX をニトロ化して X に導びくことを検討した。IXc のニトロ化の場合電子論的に考察すると 7 位の電子密度は高く好ましい状態にあるが 4 位もニトロ化される可能性がある。そこで氷冷下発煙硝酸、あるいは硝酸-硫酸の混液にてニトロ化を試みたが、いずれも VIII を得るのみであった。また IXb についても同様検討したが結果は同じであった。このことは立体的な混み合いによる障害も考えられるが、ニトロ化剤としての硝酸よりも優先的に酸化剤として作用したものと考えられる。また IXc をブロム化して XII となし、XII とアミノ誘導体とを反応させ XIII に導びかんとしたが立体障害のためかブロム化は好結果が得られず原料回収に終わった。

結局目的とする IIIa を得ることは出来なかったが, streptonigrin の AB 環に導びき得る可能性のある 2-chloroquinoline 誘導体の合成に成功し, これら中間体は目下その抗ガン性を検討中である.

9) H. Zimmer, D.C. Lankin, S.W. Horgan, *Chem. Revs.*, **71**, 229 (1971).

10) L.I. Smith, J. Nichols, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1742 (1943).



実験の部¹¹⁾

2-Chloro-6-methoxy-5-nitroquinoline (VI) 5-Nitro-6-methoxyquinoline N-oxide (V)⁶⁻⁸⁾ 30 g に POCl₃ 100 ml を加え水浴上 70° にて 1 hr 加熱後、氷水に注ぎ 10% NaOH 水溶液で中和し析出せる結晶を濾取。EtOH より再結晶し mp 151—153° の無色針状晶 18.5 g (56.7%) を得。Beilstein 反応：陽性。Anal. Calcd. C₁₀H₇O₃N₂Cl: C, 50.33; H, 2.96; N, 11.74. Found: C, 50.50; H, 3.35; N, 11.79. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1530, 1355 (NO₂). NMR (ppm) (in CDCl₃): 4.08(3H, s, OCH₃), 7.49 (1H, d, *J*=9 Hz, C₃ or C₇-H), 7.58 (1H, d, *J*=9 Hz, C₃ or C₇-H), 8.02 (1H, d, *J*=9 Hz, C₄ or C₈-H), 8.18 (1H, d, *J*=9 Hz, C₄ or C₈-H).

5-Amino-2-chloro-6-methoxyquinoline (VIIa) SnCl₂·2H₂O 18 g を abs. EtOH 100 ml に加え乾燥 HCl ガスを導入すると直ちに均一溶液となる。HCl ガス飽和後室温にて前記物質 (VI) 5 g を攪拌下徐々に加え、1 hr 後に水浴上約 60° にて 30 min 加温する。冷後 10% NH₄OH 水にて中和し、析出せる沈殿を濾取、風乾後 C₆H₆-petr. ether より再結晶し mp 98—101° の黄色針状晶 2.8 g (63.6%) を得。Anal. Calcd. C₁₀H₉ON₂Cl: C, 57.56; H, 4.35; N, 13.43. Found: C, 57.13; H, 4.68; N, 13.44. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3500—3400 (NH₂). NMR (ppm) (in CDCl₃): 3.98 (5 H, broad s, OCH₃ and NH₂) (D₂O 処理により 2 H 分消失), 7.22 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₃-H), 7.43 (2 H, s, C₇-H, C₈-H), 8.05 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₄-H).

5-Acetamido-2-chloro-6-methoxyquinoline (VIIb) 前記物質 (VIIa) 100 mg, Ac₂O 3 ml および AcONa 100 mg の混合物を水浴上 30 min 加熱。冷後水を加え sat. Na₂CO₃ 水溶液にて弱アルカリ性となし CHCl₃ 抽出。水洗後 K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去し残渣を EtOH より再結晶すると mp 227—228° の無色針状晶 85 mg (70.8%) を得。Anal. Calcd. C₁₂H₁₁O₂N₂Cl: C, 57.49; H, 4.42; N, 11.17. Found: C, 57.03; H, 4.44; N, 11.31. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3430 (NH), 1685 (C=O). NMR (ppm) (in CF₃CO₂H): 2.58 (3 H, s, COCH₃), 4.16 (3 H, s, OCH₃).

2-Chloro-6-methoxyquinoline-5,8-dione (VIII) 前記物質 (VIIa) 10 g を acetone 400 ml に溶解させた溶液に、Fremy's Salt 26.8 g (in H₂O 500 ml) と 1/6 M KH₂PO₄ 300 ml の溶液を攪拌下徐々に加える。滴加後 1 hr 室温で攪拌し、ついで水浴上 2-hr, 70—80° にて加温、冷後 CHCl₃ にて抽出、水洗し、Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去後 200 g の SiO₂ を用いカラムクロマトグラフィーに付し CHCl₃ 溶出にて得られた物質を CHCl₃-*n*-hexane より再結晶し mp 226—227° の黄褐色粉末 4.2 g (39.2%) を得。Anal. Calcd. C₁₀H₆O₃NCl: C, 53.71; H, 2.70; N, 6.26. Found: C, 53.62; H, 3.00; N, 6.29. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1697, 1675 (*p*-quinone). NMR (ppm) (in DMSO): 3.90 (3H, s, OCH₃), 6.47 (1 H, s, C₇-H), 7.87 (1 H, d, *J*=8 Hz, C₃-H), 8.38 (1 H, d, *J*=8 Hz, C₄-H).

2-Chloro-5,8-dihydroxy-6-methoxyquinoline (IXa) 前記物質 (VIII) 500 mg を acetone 150 ml に溶解し、これに水 100 ml に Na₂S₂O₄ 10 g を溶解させた溶液を室温にて攪拌下徐々に加える。1 hr 後 CHCl₃ 100 ml を加え溶媒層を分取し H₂O, sat. NaCl 水溶液の順で洗い、Na₂SO₄ にて乾燥。溶媒留去し残渣を C₆H₆-*n*-hexane より再結晶すると mp 162.5—163.5° の微黄色鱗片状晶 450 mg (90%) を得。Anal. Calcd. C₁₀H₈O₃NCl: C, 53.23; H, 3.57; N, 6.21. Found: C, 53.55; H, 3.62; N, 6.29. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3570, 3480 (OH). NMR. (ppm) (in DMSO): 3.87 (3 H, s, OCH₃), 7.02 (1 H, s, C₇-H), 7.34 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₃-H), 8.37 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₄-H).

IXa のジアセチル体 (IXb) IXa 100 mg を常法アセチル化し、得られた粗結晶を C₆H₆-*n*-hexane より再結晶し mp 162—164° の無色粒状晶 80 mg を得。Anal. Calcd. C₁₄H₁₂O₅NCl: C, 54.29; H, 3.91. Found: C, 54.51; H, 3.96. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1780, 1770 (C=O). NMR (ppm) (in CDCl₃): 2.42 (3 H, s, COCH₃), 2.47 (3 H, s, COCH₃), 3.91 (3 H, s, OCH₃), 7.29 (1 H, s, C₇-H), 7.31 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₃-H), 8.00 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₄-H).

2-Chloro-5,6,8-trimethoxyquinoline (IXc) 前記物質 (IXa) 1 g を MeOH 10 ml に溶解し、過剰の CH₂N₂-ether 溶液を加え 3 hr 放置後溶媒留去し、残渣を C₆H₆-*n*-hexane より再結晶し mp 145—147° の無色粒状晶 850 mg を得。Anal. Calcd. C₁₂H₁₂O₃NCl: C, 56.81; H, 4.77. Found: C, 56.69; H, 4.77. NMR (ppm) (in CDCl₃): 3.89 (3 H, s, OCH₃), 3.99 (3 H, s, OCH₃), 4.03 (3 H, s, OCH₃), 6.86 (1 H, s, C₇-H), 7.33 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₃-H), 8.31 (1 H, d, *J*=9 Hz, C₄-H).

謝辞 終わりに元素分析, NMR の測定をしていただきました東北大学薬学部薬品製造学教室, 河上綾子嬢, 吉田知愛子嬢ならびに薬学部中央分析室の皆様へ深謝いたします。

11) 融点は未補正。IR スペクトルは Hitachi 215 形を用い, NMR スペクトルは Hitachi H-60 を用い Me₄Si を内部標準とした。