

Isopropylidene Acetate の GLC 同じく再結母液の濃縮物を, II と同様に isopropylidene 体とし, Ac_2O -エリジン中アセチル化して GLC⁸⁾ の試料とする. t_R ; 7 min 18 sec (D-glucose), 6 min 6 sec, 8 min 6 sec (D-fructose), 12 min 48 sec (proto-quercitol). いずれも標品から合成した, 1,2-5,6-diisopropylidene-D-glucofuranose acetate, 1,2-4,5-diisopropylidene-D-fructopyranose acetate, 2,3-4,5-diisopropylidene-D-fructopyranose acetate および 3,4-monoisopropylidene proto-quercitol acetate と一致.

謝辞 本研究の終わりに臨み, 貴重な標品を恵与された名古屋市立大学薬学部 榎原仁作助教授, 加藤義成博士に深謝します. また発表を許可された当社常務取締役 上原昭二氏, 終始御鞭撻いただいた常務取締役 井川俊一博士, 研究部長 田中一郎博士, ならびに IR, NMR, 分子量, 元素分析を測定された当社研究部分析研究室の諸氏に謝意を表します.

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
89 (9) 1305-1307 (1969)

UDC 547.835.21.3.03.04.07

9-Chloro- および 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-Oxides の合成¹⁾

岡野定輔, 高橋威夫

東北大学医学部薬学科²⁾

Syntheses of 9-Chloro- and 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-Oxides¹⁾

TEISUKE OKANO and TAKEO TAKAHASHI

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received March 20, 1969)

9-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide was obtained in relatively good yield from 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine through N-oxidation with permaleic acid. Nitration of 1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide gave 9-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide, which was further treated with concentrated hydrochloric acid to give the 9-chlorinated N-oxide compound. The ultraviolet and infrared absorption spectra of both products are presented.

著者等は発ガン性物質 4-nitroquinoline 1-oxide およびその関連化合物と細胞物質を主とする各種電子供与体との相互作用性について検討してきた.³⁾ この方向の研究と関連して著者等は必要な化合物を合成しているが, 新規な化合物として 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide および 9-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide の 2 種の化合物を得たので, ここに記載する.

両種の新規化合物の合成経路を Chart 1 に示す.

1) 本報は「N-ヘテロ芳香族の電子的性状」第 39 報である. 第 38 報: 岡野定輔, 佐藤幸夫, 武仲尚治, 薬誌, 89, 994 (1969).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) T. Okano, K. Uekama, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 15, 1251 (1967); *idem, ibid.*, 15, 1812 (1967); 岡野定輔, 上釜兼人, 伊沢 優, 佃 十尚, 薬誌, 87, 1309 (1967); T. Okano, S. Takenaka, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 16, 556 (1968); T. Okano, K. Uekama, *ibid.*, 16, 1411 (1968); 岡野定輔, 辻 和之, 薬誌, 88, 1103 (1968); 岡野定輔, 辻 和之, 薬誌, 89, 67 (1969); T. Okano, A. Niitsuma, A. Takadate, K. Uekama, *Gann*, 60, 9 (1969); 岡野定輔, 辻 和之, 薬誌, 89, 297 (1969); T. Okano, S. Takenaka, Y. Sato, *Gann*, 60, 307 (1969); T. Okano, K. Uekama, E. Taguchi, *Gann*, 60, 295 (1969); 岡野定輔, 佐藤幸夫, 武仲尚治, 薬誌, 89, 994 (1969).

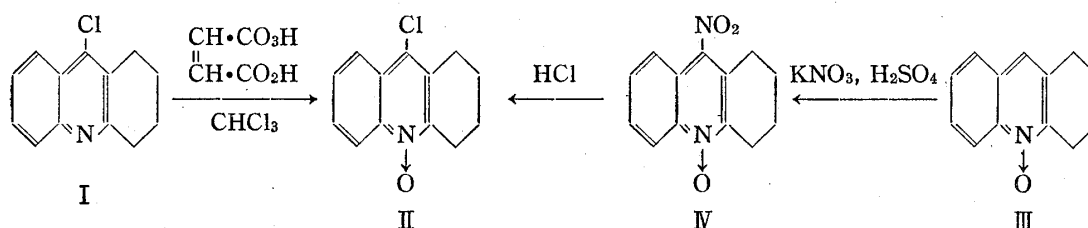


Chart 1

9-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide (II) は 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine (I) を過マレイン酸により N-オキシド化して合成することができた。この際の原料となる I は 1,2,3,4-tetrahydroacridone をクロル化⁴⁾して得た。浜名等⁵⁾および加藤等⁶⁾は従来酢酸-過酸化水素などでは N-オキシド化が困難であったハロゲン置換芳香族アミン (それぞれ 2-halogenoquinoline 類および 4-chloropyrimidine 類) の N-オキシド化に過マレイン酸を使用して成功している。著者等もはじめ I を酢酸-過酸化水素で処理して II を得ようと試みたが成功せず、I を過マレイン酸と反応させて II にみちびくことができた。すなわち、無水マレイン酸を含むクロホルムに 30% 過酸化水素液を加えて過マレイン酸を生成させ、この溶液に I を加えて N-オキシド化

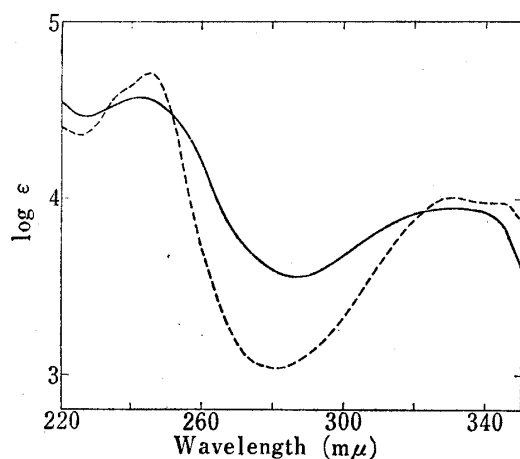


Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of II (-----) and IV (—) in 95% EtOH

を行ない、約 35% の収率で II を得た。I から II への反応が円滑に進行したことは、浜名等が開発した過マレイン酸による第 3 級アミンの N-オキシド化法の有用性を示している。II は後述のニトロ体 IV のクロル化によっても得られた。なお II をヒドロキシルアミンと反応させて 9-hydroxyamino-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide を合成することを試みたが、置換反応は生起せず原料が回収された。

9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide (IV) は 1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-oxide (III) をニトロ化して合成した。III は林等⁷⁾に従い 1,2,3,4-tetrahydroacridine を

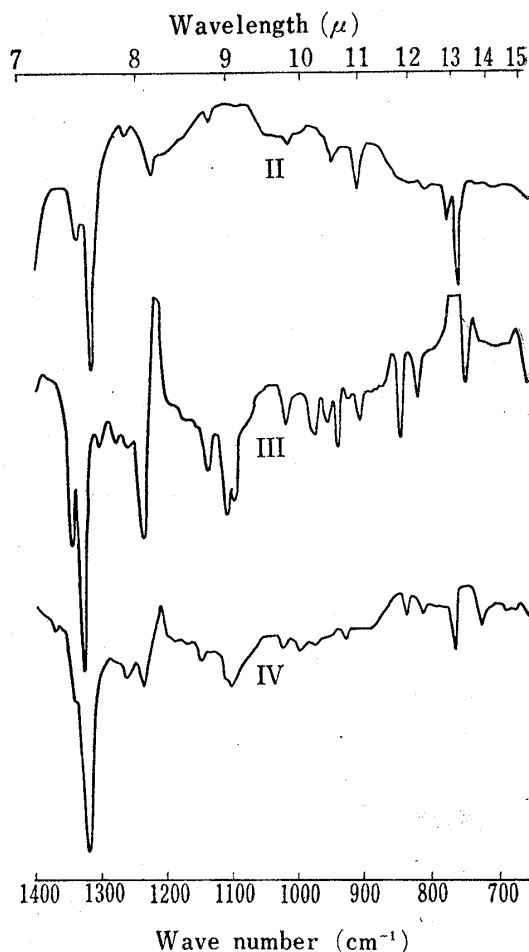


Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of II, III, and IV in CS₂

4) L.J. Sargent, L. Small, *J. Org. Chem.*, **11**, 359 (1946).

5) 山崎企善, 本庄紀子, 野田寛治, 長野弥生, 浜名政和, 薬誌, **86**, 749 (1966).

6) T. Kato, H. Yamanaka, H. Hiranuma, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 1337 (1968).

7) 林 英作, 長尾隆子, 薬誌, **84**, 198 (1964).

酢酸-過酸化水素で N-オキシド化して製した。III のニトロ化は硝酸カリウムと濃硫酸により室温で反応させた。ニトロ基の位置は N-オキシド基の polar effect からいって、9 位であることが予期されたが、IV を濃塩酸と煮沸して得たクロル体と、さきに I の N-オキシド化で得た II との同定によって確認した。

II, IV の紫外 (UV) 吸収スペクトルおよび II, III, IV の赤外 (IR) 吸収スペクトル (溶媒, 二硫化炭素) をそれぞれ Fig. 1 および 2 に示す。1,2,3,4-Tetrahydroacridine (2,3-tetramethylenequinoline) はアクリジンよりもキノリンに近い性質を示すとされているが,⁸⁾ IR スペクトルにおいて, II は 1315 cm^{-1} に IV は 1318 cm^{-1} に強い吸収を与え, これらの吸収帯は進藤⁹⁾ が観察したそれぞれ 4-chloroquinoline 1-oxide (1303 cm^{-1}) および 4-nitroquinoline 1-oxide (1304 cm^{-1}) の N-O 伸縮振動吸収帯に対応している。なお進藤は 4-chloroquinoline 1-oxide で N-O 特有の吸収を上記のほかに 1225 cm^{-1} にも認めているが, II でもこれと対応する位置 (1223 cm^{-1}) に吸収が認められる。

さらに, II および IV のそれぞれ 1315 および 1318 cm^{-1} の N-O 伸縮振動にもとづく吸収帯は, III の 1322 cm^{-1} の吸収帯よりいずれもわずかながら低波数側にシフトしている。これは電子吸引性置換基の導入による N-オキシド基の二重結合性の増加から予想されるのとは逆方向のシフトであるが, 同様の関係は進藤⁹⁾ によってキノリン N-オキシド誘導体についても観察されており, 進藤も述べているように, N-O 振動が環水素の伸縮振動乃至環の振動 (ring vibration) と相互作用をした結果と考えられる。

実 験 の 部

9-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine (I) Sargent 等⁴⁾ にしたがって 1,2,3,4-tetrahydroacridone を POCl_3 で処理し合成した。mp $66-68^\circ$ (アセトン)。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_4\text{Cl}$: C, 51.07; H, 3.39; N, 12.54. Found: C, 51.18; H, 3.21; N, 12.14. Picrate mp $180-182^\circ$ (EtOH)。

9-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-Oxide (II) 無水マレイン酸 28 g を CHCl_3 60 ml に溶解し, 氷冷下攪拌しながら 30% H_2O_2 5.6 g を加える。1 hr 攪拌後 I 3.2 g を加え氷室にて 5 日間攪拌。析出したマレイン酸を汫去し, 汫液を 10% K_2CO_3 で洗い, K_2CO_3 で乾燥。汫過後溶媒を減圧留去。残渣を CHCl_3 に溶かし, アルミナカラムにて精製。アセトンより再結晶。淡黄色針状晶 1.2 g。mp $152-154^\circ$ 。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$: C, 66.79; H, 5.18; N, 5.99. Found: C, 66.86; H, 5.15; N, 5.69. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2, \text{EtOH}}$ $\mu\mu$ (log ϵ): 235 (shoulder) (4.56), 245 (4.71), 330 (4.01), 344 (3.98). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$ cm^{-1} : 1336 (m), 1315 (vs) (N-O), 1263 (w), 1223 (m). Picrate mp $142-143^\circ$ (EtOH)。

1,2,3,4-Tetrahydroacridine 10-Oxide (III) 1,2,3,4-Tetrahydroacridine から林等の方法⁷⁾ にしたがって合成した。mp $101-103^\circ$ (メチルエチルケトン)。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ON}$: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03. Found: C, 78.15; H, 6.44; N, 6.91. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$ cm^{-1} : 1378 (w), 1341 (s), 1322 (vs) (N-O), 1299 (m), 1274 (m), 1254 (m), 1232 (s). Picrate mp $145-146^\circ$ (EtOH)。林教授から恵与されたサンプルと混融して融点降下せず。

9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridine 10-Oxide (IV) III 0.5 g を 80% H_2SO_4 5 ml に溶解し, 氷冷下この溶液に KNO_3 0.5 g の微細粉末を加える。室温で 1 夜放置。反応液を氷水約 50 ml にあけ, CHCl_3 で抽出。無水 Na_2SO_4 で乾燥。減圧乾固。残渣をベンゼンに溶かし, アルミナカラムにて精製。溶出液を減圧留去。メチルエチルケトンより再結晶し黄色針状晶 40 mg を得。mp $169-171^\circ$ 。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 63.66; H, 4.74; N, 11.36. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2, \text{EtOH}}$ $\mu\mu$ (log ϵ): 243 (4.58), 330 (3.96). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$ cm^{-1} : 1368 (w), 1338 (m), 1318 (vs) (N-O), 1259 (m), 1235 (m)。

IV のクロル化 ニトロ体 IV 20 mg を conc. HCl 1 ml に溶解し, 水浴上 1 hr 加熱。減圧濃縮後残渣を Na_2CO_3 でアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出。減圧濃縮後残渣を留去。残渣をアセトンより再結晶し 4 mg の結晶を得。Picrate mp $142-143^\circ$ (EtOH)。前記 I の N-オキシド化によって得た II の picrate と混融し融点降下せず。

UV および IR スペクトル測定 UV スペクトル測定には島津マルチパーパス自記分光光度計 MPS-50 型を使用 (セルの長さ, 1 cm)。IR スペクトルは日立 EPI-S 2 型赤外分光光度計を使用し, CS_2 溶液 (NaCl プリズム使用) につき測定した。

謝辞 有益な御教示をいただき, また貴重な試料を恵与下さった静岡薬科大学 林 英作教授に心から感謝し, また元素分析を担当された当薬学科中央分析室の方々に深甚な謝意を表わす。

8) R.C. Elderfield (ed.), "Heterocyclic Compounds," Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. 1952, p. 538.

9) H. Shindo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 8, 845 (1960).

10) 融点は末補正。IR スペクトルの吸収強度はつぎのように示した: vs, very strong; s, strong; m, medium; w, weak.