薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (8) 826—831 (1980)

6 位および 7 位置換 3-Aminoisocarbostyryl 誘導体の合成 (第 2 報¹⁾) 3-Alkylamino- および 3-Arylamino-isocarbostyryl 誘導体の合成

合屋周次郎, 高館 明, 田中利明, 鶴田由美子, 緒方春美
熊本大学薬学部²⁾

Synthesis of 6- and 7-Substituted 3-Aminoisocarbostyryl Derivatives. II.¹⁾ Synthesis of 3-Alkylamino- and 3-Arylamino-isocarbostyryl Derivatives

SHUJIRO GOYA, AKIRA TAKADATE, TOSHIKI TANAKA,
YUMIKO TSURUDA, and HARUMI OGATA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University²⁾

(Received March 18, 1980)

3-Alkylamino- and 3-arylamino-isocarbostyryl derivatives were synthesized in order to investigate their fluorescent properties. Reactions of (2-cyanomethyl) benzoic acid derivatives (Ia—Ie) with primary amines (cyclohexylamine, benzylamine, and aniline) in chlorobenzene gave the corresponding 3-substituted aminoisocarbostyryls (IIa—IIo) having methoxy or chloro groups at the 6- and/or 7-positions. 3-Alkylaminoisocarbostyryls (IIa—IIc, IIf—IIh, and Va—Vf) were also given by reactions of methyl 2-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl) benzoates (IVa—IVc) with alkylamines (methylamine, dimethylamine, cyclohexylamine, and benzylamine) in aqueous solution.

Keywords—(2-cyanomethyl) benzoic acid; 3-substituted aminoisocarbostyryl; methyl 2-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl) benzoate; absorption spectra; NMR

前報¹⁾において, けい光ラベル化剤への応用を期待してその構造と発けい光性との関係を検討するため, methyl(2-cyanomethyl)benzoate 誘導体とアミン類とを反応し, 6 位および 7 位にメトキシ基あるいはクロル基を有する 3-aminoisocarbostyryl 誘導体を合成した。

今回, 同様の目的で 3-alkylamino- および 3-arylamino-isocarbostyryl 誘導体の合成を試みた。イソカルボスチリルの 3 位置換アミノ体の合成については, 先に (2-cyanomethyl)benzoic acid とアミン類とをクロロベンゼン中で反応する方法を報告した。³⁾ 同様の条件で, 前報¹⁾で製した 4 位あるいは 5 位にメトキシ基やクロル基を有する (2-cyanomethyl)benzoic acid (Ia—Ie) と一級アミンとの反応で 3-アルキルアミノ体および 3-アリーラムアミノ体を得ることができた。また, ethyl o-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl)benzoate とアミンとの反応によっても 3-alkylaminoisocarbostyryl が得られる⁴⁾ が, メトキシ基を有する methyl 2-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl)-benzoate をアルキルアミンと反応し, それぞれ対応する 3-alkylaminoisocarbostyryl 誘導体を合成することができた。

(2-Cyanomethyl)benzoic Acid 誘導体 (Ia—Ie) と一級アミンとの反応

一級アミンとしてシクロヘキシルアミン, ペンジルアミンおよびアニリンをえらび, Ia—Ie とクロロベンゼン中 3 時間加熱還流するとき, 比較的好収率で反応成績体 (IIa—IIo) が得られた (Table I)。これら IIa—IIo のスペクトル測定の結果を Table II に示したが, 紫外吸収 (UV) スペクトルで 3-aminoisocarbostyryl 化合物に特有な吸収曲線がみられ (Fig.1), 赤外吸収 (IR) スペクトルの 3260—3400 cm^{-1} および 1630—1680 cm^{-1} にそれぞれ二級アミンの $\nu_{\text{N-H}}$ およびラクタムカルボニルの $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収もみられる。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル

- 1) 第 1 報: 合屋周次郎, 高館 明, 田中利明, 鶴田由美子, 緒方春美, 薬誌, **100**, 819 (1980)。
- 2) Location: Ohe-honmachi, Kumamoto, 862 Japan.
- 3) 合屋周次郎, 高館 明, 田中利明, 永山博治, 岡野定輔, 薬誌, **95**, 333 (1975)。
- 4) M. Nakanishi, T. Muro, Japan Patent 7112454 (1971) [C.A., **75**, 35805 (1971)]。

Chart 1

ルにおいても 10.00—10.85 ppm に $\text{N}_2\text{-H}$, 5.16—7.99 ppm に $\text{C}_8\text{-H}$, 5.33—6.05 ppm に $\text{C}_4\text{-H}$ および 7.27—7.97 ppm に $\text{C}_6\text{-H}$ に基づくシグナルがいずれにも認められた。これらは先に合成した 3 位置換アミノ化合物のスペクトルの結果³⁾と類似しており, Ia—Ie は一級アミンと反応してイソカルボスチリルへ閉環することが明らかとなった。なお, methyl(2-cyanomethyl)benzoate 誘導体 (IIIa—IIIc) についても一級アミンとクロロベンゼン中同様の条件で反応したが, いずれも閉環反応は全く進行せず原料エステルを回収した。

Methyl 2-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl)benzoate 誘導体 (IVa—IVc) とアルキルアミンとの反応

Methyl(2-cyanomethyl)benzoate 誘導体 (IIIa—IIIc) のエーテル溶液を HCl 飽和無水エタノールと反応し, 好収率で methyl 2-(2'-ethoxy-2'-iminoethyl)benzoate 誘導体 (IVa—IVc) が得られた (Table V)。IVa—IVc とシクロヘキシルアミンおよびベンジルアミン水溶液とを室温で反応するとき, 前述の (2-cyanomethyl)benzoic acid 誘導体 (Ia—Ic) とアミン類との反応成績体 (IIa—IIc, IIe—IIh) と同一のものが得られた。IVb とシクロヘキシルアミンとの反応では 3-cyclohexylamino-7-methoxyisocarbostyryl (IIb) の収率が非常に悪い (15%) が, 主反応成績体としては mp 204—205° の淡黄色板状晶が 66% の収率で得られる。この化合物は IR スペクトルでアミノ基の吸収はみられないが, UV スペクトルでは 227, 274 および 360 nm に三つの吸収極大を示し, イソカルボスチリルであることが予想される。NMR スペクトルでもイソカルボスチリル環の $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ および $\text{N}_2\text{-H}$ のシグナルがそれぞれ 5.85, 7.53 (d, $J=2$ Hz) および 11.74 ppm にみられる。さらに 1.34 ppm および 4.08 ppm における三重線および四重線のシグナルから $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 基の存在が明らかで, 7 位 CH_3O のシグナルは 3.83 ppm にみられた。以上の結果からこの化合物は 3-ethoxy-7-methoxyisocarbostyryl (VI) であることが確認された。VI の再結晶母液から 3-シクロヘキシルアミノ体 (IIb) を得た。IVa—IVc とアミン類との反応成績体の再結晶母液について薄層クロマトグラフィーで検索したところ, いずれも 3-ethoxyisocarbostyryl 誘導体と思われるスポットが認められたが単離はしなかった。なお, 木本ら⁵⁾は methyl(2-cyanomethyl)benzoate とナ

5) 木本正七郎, 岡本正夫, 野木森克己, 宇佐美弘文, 薬誌, **96**, 154 (1976)。

TABLE I.

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Appearance	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd	(Found)	N
								C	H	
IIa	CH ₃ O	H	C ₆ H ₁₁	Pale yellow prisms	70 ^{a)} 80 ^{b)}	184—186	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70.56 (70.23)	7.40 7.10	10.29 10.05
IIb	H	CH ₃ O	C ₆ H ₁₁	Yellow prisms	43 15	200—201	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70.56 (70.35)	7.40 7.36	10.29 10.37
IIc	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₁₁	Pale yellow needles	76 85	225—228	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	67.52 (67.27)	7.33 7.09	9.27 9.56
IId	Cl	H	C ₆ H ₁₁	Yellow plates	71	266—267	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O	65.09 (65.15)	6.19 6.45	10.12 10.06
IIe	H	Cl	C ₆ H ₁₁	Yellow prisms	83	226—227	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O	65.09 (65.17)	6.19 6.27	10.12 10.12
IIf	CH ₃ O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Pale yellow prisms	52 62	191—193	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72.84 (72.86)	5.75 5.80	9.99 10.27
IIg	H	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	Yellow needles	62 62	236—237	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72.84 (72.97)	5.75 6.15	9.99 10.18
IIh	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	Pale yellow needles	43 63	227—229	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	69.66 (69.73)	5.85 5.76	9.03 8.86
IIi	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Pale yellow plates	63	243—245	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	67.49 (67.80)	4.60 4.60	9.84 9.55
IIj	H	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	Yellow plates	53	261—263	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	67.49 (67.31)	4.60 4.41	9.84 9.57
IIk	CH ₃ O	H	C ₆ H ₅	Pale yellow needles	87	193—194	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	72.16 (71.98)	5.30 5.57	10.52 10.53
III	H	CH ₃ O	C ₆ H ₅	Yellow needles	86	163—164	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	72.16 (71.92)	5.30 5.27	10.52 10.47
IIIm	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	Pale yellow needles	66	257—259	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	68.90 (69.30)	5.44 5.57	9.45 9.82
IIIn	Cl	H	C ₆ H ₅	Yellow needles	84	255—257	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	66.55 (66.21)	4.10 4.29	10.35 10.36
IIo	H	Cl	C ₆ H ₅	Yellow needles	88	263—265	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	66.55 (66.52)	4.10 4.27	10.35 10.32

a) Yield of I→II. b) Yield of IV→II.

Fig. 1. Absorption Spectra in EtOH

—: R₁=CH₃O, R₂=H (IIIf),
 ---: R₁=H, R₂=CH₃O (IIg),
: R₁=R₂=CH₃O (IIh).

Fig. 2. Fluorescence Spectra of 3-Benzylamino-isocarbostryl Derivatives in EtOH

—: IIIf (Ex. 352 nm), ---: IIg (Ex. 387 nm),
: IIh (Ex. 366 nm).

TABLE II. Spectral Data of 3-Substituted aminoisocarbostyryl Derivatives

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)	NMR (DMSO-d ₆) δ				
						N ₂ -H	C ₃ -NH	C ₄ -H	C ₈ -H	OCH ₃
IIa	CH ₃ O	H	C ₆ H ₁₁	3380 1675	249(4.63), 307(4.30) 357(3.67)	10.00	5.37 (d, $J=8$ Hz)	5.35	7.76 (d, $J=9$ Hz)	3.73
IIb	H	CH ₃ O	C ₆ H ₁₁	3320 1630	231(4.31), 298(4.23) 394(3.58)	10.23	5.16 (d, $J=8$ Hz)	5.37	7.34 (d, $J=2$ Hz)	3.76
IIc	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₁₁	3350 1675	247(4.55), 303(4.26) 370(3.68)	10.02	5.18 (d, $J=8$ Hz)	5.34	7.27	3.73 3.79
IId	Cl	H	C ₆ H ₁₁	3390 1655	241(4.48), 312(4.34) 381(3.57)	10.33	5.56 (d, $J=7$ Hz)	5.40	7.83 (d, $J=9$ Hz)	
IIe	H	Cl	C ₆ H ₁₁	3380 1680	228(4.38), 312(4.38) 391(3.55)	10.39	5.50 (d, $J=7$ Hz)	5.45	7.80 (d, $J=2$ Hz)	
IIf	CH ₃ O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	3390 1665	250(4.60), 306(4.25) 352(3.69)	10.27	5.99 (t, $J=6$ Hz)	5.36	7.82 (d, $J=9$ Hz)	3.77
IIg	H	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	3340 1635	228(4.38), 298(4.26) 387(3.57)	10.48	5.77 (t, $J=6$ Hz)	5.38	7.33	3.76
IIh	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	3400 1660	247(4.55), 302(4.25) 350(3.72)	10.36	5.83 (t, $J=6$ Hz)	5.33	7.33	3.75 3.78
IIi	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	3400 1662	241(4.44), 310(4.25) 375(3.59)	10.56	6.14 (t, $J=6$ Hz)	5.40	7.86 (d, $J=9$ Hz)	
IIj	H	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	3400 1675	225(4.35), 310(4.32) 386(3.59)	10.67	6.10 (t, $J=6$ Hz)	5.43	7.80 (d, $J=2$ Hz)	
IIk	CH ₃ O	H	C ₆ H ₅	3290 1660	249(4.45), 316(4.15) 350(3.68)	10.45	7.85	5.98	7.90 (d, $J=9$ Hz)	3.79
IIl	H	CH ₃ O	C ₆ H ₅	3290 1660	223(4.41), 307(4.22) 381(3.87)	10.71	7.77	6.05	7.47 (d, $J=2$ Hz)	3.80
IIm	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	3260 1660	245(4.45), 310(4.31) 361(3.84)	10.52	7.77	6.02	7.41	3.80
IIn	Cl	H	C ₆ H ₅	3330 1662	240(4.44), 321(4.33) 319(4.37)	10.73	7.99	6.00	7.97 (d, $J=9$ Hz)	
IIo	H	Cl	C ₆ H ₅	3340 1678	222(4.34), 319(4.37) 383(3.68)	10.85	7.93	6.03	7.93	

TABLE III.

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Appearance	Yield (%)	mp(°C)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd	Found	
								C	H	N
Va	CH ₃ O	H	NHCH ₃	Pale yellow needles	82	255 (dec.)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	64.69 (64.60)	5.92 5.99	13.72 13.66)
Vb	H	CH ₃ O	NHCH ₃	Yellow needles	58	235 (dec.)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	64.69 (64.48)	5.92 5.94	13.72 13.45)
Vc	CH ₃ O	CH ₃ O	NHCH ₃	Pale yellow needles	64	253—255 (dec.)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	61.52 (62.10)	6.02 5.81	11.96 12.02)
Vd	CH ₃ O	H	N(CH ₃) ₂	Pale yellow prisms	87	233—234	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	66.03 (65.83)	6.47 6.40	12.84 13.00)
Ve	H	CH ₃ O	N(CH ₃) ₂	Yellow prisms	68	180—181	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	66.03 (65.83)	6.47 6.64	12.84 12.94)
Vf	CH ₃ O	CH ₃ O	N(CH ₃) ₂	Yellow plates	96	239—241	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	62.89 (63.21)	6.50 6.51	11.28 11.57)

TABLE IV. Spectral Data of 3-Alkylaminoisocarbostyryl Derivatives

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)	NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ				
						N ₂ -H	C ₃ -NH	C ₃ -H	C ₈ -H	N-CH ₃
Va	CH ₃ O	H	NHCH ₃	3290 1640	249(4.60), 305(4.21) 352(3.62)	10.35	5.43 (q, <i>J</i> =5 Hz)	5.30	7.83 (d, <i>J</i> =9 Hz)	2.73 (d, <i>J</i> =5 Hz)
Vb	H	CH ₃ O	NHCH ₃	3290 1635	228(4.36), 297(4.25) 387(3.53)	10.57	5.23 (q, <i>J</i> =5 Hz)	5.32	7.39 (d, <i>J</i> =2 Hz)	2.70 (d, <i>J</i> =5 Hz)
Vc	CH ₃ O	CH ₃ O	NHCH ₃	3350 1660	246(4.59), 301(4.23) 367(3.66)	10.38	5.25 (q, <i>J</i> =5 Hz)	5.30	7.33	2.70 (d, <i>J</i> =5 Hz)
Vd	CH ₃ O	H	N(CH ₃) ₂	1625	251(4.59), 310(4.18) 346(3.61)	10.58		5.52	7.87 (d, <i>J</i> =9 Hz)	2.87
Ve	H	CH ₃ O	N(CH ₃) ₂	1625	231(4.39), 295(4.24) 373(3.53)	10.87		5.60	7.46 (d, <i>J</i> =2 Hz)	2.82
Vf	CH ₃ O	CH ₃ O	N(CH ₃) ₂	1625	248(4.56), 302(4.20) 344(3.72)	10.67		5.55	7.38	2.83

トリウムアルコラートとの反応により 3-alkoxyisocarbostyryl を合成している。

IVa—IVc とメチルアミンおよびジメチルアミンの水溶液とを室温で反応するとき、いずれも対応する 3-methylamino- および 3-dimethylamino-isocarbostyryl 誘導体 (Va—Vf) を好収率で得ることができた (Table III). Table IV に示した UV および NMR スペクトルの結果はいずれも Va—Vf の構造を支持している。

以上で合成した 3-substituted aminoisocarbostyryl 誘導体は前報¹⁾での 3-アミノ体と同様に溶液中でいずれも青色のけい光を示すが (Fig. 2), なかでも 7 位のメトキシ置換体は他の置換体よりも強いけい光を示すものが多かった。これらの発けい光性に対する置換基の影響等、構造との関係については現在検討中である。

実験の部⁶⁾

(2-Cyanomethyl)benzoic Acid 誘導体 (Ia—Ie) と一級アミンの反応 Ia—Ie¹⁾の各 0.5 g とアミン (シクロヘキシルアミン, ベンジルアミンおよびアニリン) の 1.2 倍モルとをクロロベンゼン 5 ml 中で 3 時間加熱還流する。IIa—IIj の場合は反応後溶媒を減圧留去し残留物を, IIk—IIo の場合は反応後冷却し析出する結晶を, い

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd	Found	
						C	H	N
IVa	CH ₃ O	H	90	167—169 (dec.)	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₄	54.26 (54.44)	6.30 6.33	4.87 4.73
IVb	H	CH ₃ O	93	127—130 (dec.)	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₄	54.26 (54.48)	6.30 6.19	4.87 4.48
IVc	CH ₃ O	CH ₃ O	97	182—183 (dec.)	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₅	52.91 (52.95)	6.34 6.38	4.41 4.27

6) 融点は未補正。UV スペクトルは日本分光 UVIDEK-1, けい光スペクトルは日立 MPF-3, IR スペクトルは日本分光 DS-701-G を用いて測定。NMR スペクトルは日本電子 C60-H を用い, TMS を内部基準として測定, s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet.

ずれも EtOH から再結晶し，黄色結晶 IIa—IIo を得た (Table I).

IVa—IVc の合成 Methyl (2-cyanomethyl)benzoate 誘導体 (IIIa—IIIc) の各 5 g を適量の無水エーテルに溶かし，塩化水素を飽和した無水 EtOH 5 ml を加えて冷所に 1 週間放置する．析出する結晶を濾取，無水エーテルで洗浄，乾燥し無色針状晶の IVa—IVc を得た．

IVa—IVc とシクロヘキシルアミンおよびベンジルアミンとの反応 (a) IVa—IVc の各 0.5 g を MeOH 2 ml に溶解し，シクロヘキシルアミンまたはベンジルアミン 1 ml と水 1 ml の混液を加えて室温で 1 夜放置．析出する結晶を濾取水洗，EtOH から再結晶し IIa—IIc および IIf—IIh を得た (Table I).

(b) IVb とシクロヘキシルアミンとの反応生成物を EtOH から再結晶するとき，淡黄色板状晶の 3-ethoxy-7-methoxyisocarbostyryl (VI) 250 mg を得た．mp 204—205°. *Anal.* Calcd $C_{12}H_{13}NO_3$: C, 65.78; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.45; H, 6.00; N, 6.71. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 227 (4.51), 274 (4.21), 360 (3.79). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1630 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J=7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.08 (2H, q, $J=7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.85 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.53 (1H, d, $J=2$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 11.74 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$). 再結晶母液より黄色プリズム晶 IIb 70 mg を得た (mp 200—201°).

IVa—IVc と CH_3NH_2 および $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ との反応 IVa—IVc の各 0.5 g に CH_3NH_2 または $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ の 40% 水溶液 5 ml を加えて室温で 1 夜放置．析出する結晶を濾取水洗し，EtOH から再結晶，Va—Vf を得た (Table III).

謝辞 本研究に際し，元素分析，IR および NMR スペクトルを測定して頂いた熊本大学薬学部分析センターの諸氏に深謝する．また，実験に協力された中嶋文子嬢に感謝する．