薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (11) 980-990 (1981)

Indolizine 誘導体の合成とその反応 (第 5 報¹⁾)

倉田啓二, 栗屋博義, 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎*

長崎大学薬学部

Synthesis of Indolizine Derivatives and Their Reactions. V¹⁾KEIJI KURATA, HIROYOSHI AWAYA, YOSHINORI TOMINAGA,
YOSHIRO MATSUDA, and GORO KOBAYASHI*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University,
Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki 850, Japan

(Received March 18, 1981)

2,6-Dimethyl-1-ethoxycarbonylmethylpyridinium bromide (Ia) reacted with ketenethioacetal derivatives (II) in the presence of potassium carbonate to afford 3-ethoxycarbonylindolizine derivatives (IV) and 3-vinylindolizine derivatives (V). While, 2-aminopyridinium salts (VII) reacted with II in the presence of potassium carbonate only to give 3-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives (VIII). Ia was treated with sodium hydride, carbon disulfide and then dimethyl sulfate to afford methyl 2-hydroxy-5-methylindolizine-3-dithiocarboxylate (XIII). Also, imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-dithiocarboxylate derivatives (XVIII, XIX) were obtained from VII. Some reactivities of XIII, XVIII and XIX with amines or active methylene compound were described.

Keywords—carbon disulfide; dithiocarboxylate; imidazo[1,2-*a*]pyridine; indolizine; ketenethioacetal; pyridinium N-ylide

Indolizine およびその窒素類似体である imidazo[1,2-*a*]pyridine 類は種々の cyclazine 類の合成中間体としても注目される 10π 電子系複素環化合物であり, 数多くの合成法が報告されている.²⁾ 著者らもすでに優れた求電子試薬として知られる ketenethioacetal 類³⁾ を利用して種々の indolizine 誘導体を合成している.^{1,5)} その中で 2 位にメチル基を有する pyridinium 塩類 (I) と ketenethioacetal 類 (II) とを炭酸カリウム存在下, dimethylformamide (DMF) 中室温で 1 時間攪拌すると, I の 2 位のメチル基と II が反応した 1,2-dihydropyridine 誘導体 (III) および III がそのメチルチオ基の活性により分子内求核置換反応を生起した indolizine 誘導体 (IV) が得られることを報告した.¹⁾

今回この反応を精査し, 新しく 3-vinylindolizine 誘導体 (V) を得ることができた. さらに 2-aminopyridinium 塩類 (VII) と II との反応では 3-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (VIII) のみを得られた.

また I または VII と二硫化炭素およびヨウ化メチルとの反応により indolizine-およびimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-dithiocarboxylate 誘導体 (XIII, XVIII) を得ることができたので報告する.

まず 2,6-dimethylpyridinium N-ylide 誘導体と ketenethioacetal 類 (II) との反応を検討した.

2,6-Dimethyl-1-ethoxycarbonylmethylpyridinium bromide (Ia) と 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile (IIa) とを炭酸カリウム存在下, エタノール中 3 時間加熱還流すると 1,2-dihydropyridine 誘導体 (III) は得られず, III が分子内求核置換反応を起こした indolizine 誘導体 (IVa) を収率 77% で, さらに新しく融点 297–298°C の淡黄色針状晶 (Va) を収率 13% で得た. Va はその元素分析値より $C_{14}H_{11}N_3OS$ なる組成式に一致し, 質量 (MS) スペクトルは分子イオンピークを m/e 269 に示した. またその赤外吸収 (IR) スペクトルは 2200 cm^{-1} にシアノ基, 1620 cm^{-1} にビニル基の吸収を示し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは 3.04 ppm にシングレットにメチルチオ基, 6.70–7.66 ppm に 4 個の環プロトンのシグナルを示した. 以上の結果より Va は 3-(2,2-dicyano-1-methylthio)vinyl-2-hydroxy-5-methylindolizine と決定した.

Chart 1

Va に炭酸カリウム存在下、アルキル化剤としてヨウ化メチルを作用させると容易に O-メチル化された 2-methoxyindolizine 誘導体 (VI) を得た。

さらに Ia と ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (IIb) とを炭酸カリウム存在下、同様に反応させると、閉環後脱炭酸反応が進行した 2-cyanomethyl-3-ethoxycarbonyl-5-methylindolizine (IVb) および 3-vinylindolizine 誘導体 (Vb) をそれぞれ 57% および 34% の収率で得た。

IVb の NMR スペクトルは 4.00 ppm にシングレットにメチレンプロトン, 6.64—7.39 ppm に 4 個の環プロトンのシグナルを示し, 3 位のエステル基ではなく側鎖のエステル基が脱離した構造を支持する。

Vb の IR スペクトルは 1667 cm⁻¹ にカルボニル基, 1625 cm⁻¹ にビニル基の吸収を示したが, シアノ基の吸収は認められなかった。これはヒドロキシ基とシアノ基の強い相互作用によるものと考えられる。

次に 2-aminopyridinium N-ylide 類と ketenethioacetal 類 (II) との反応を検討した。

すなわち, 2-amino-1-ethoxycarbonylmethylpyridinium bromide (VIIa) と IIa とを炭酸カリウム存在下, エタノール中 3 時間加熱すると, 融点 236—237°C の黄色針状晶 (VIIIa) のみを収率 66% で得た。VIIIa はその元素分析値より C₁₂H₈N₄OS なる組成式に一致し, MS スペクトルは分子イオンピークを *m/e* 256 に示した。またその IR スペクトルは 2190 cm⁻¹ にシアノ基, 1625 cm⁻¹ にビニル基の吸収を示し, NMR スペクトルは 3.40 ppm にシングレットにメチルチオ基, 8.50—9.20 ppm にブロードにヒドロキシ基のプロトンのシグナルを示した。以上の結果より VIIIa は VIIa の 2 位のアミノ基に IIa が反応したものではなく, VIIa の分子内縮合および IIa との反応が起きた 3-(2,2-dicyano-1-methylthio)vinyl-2-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridine と決定した。

Chart 2

Fig. 1. UV Spectra of VI and IXa in EtOH

このように I または VII より生ずる pyridinium N-ylide 類と ketenethioacetal 類 (II) との反応により 2 種類の indolizine 誘導体 (IV, V) および imidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (VIII) が得られた。

これらは以下に示す反応機構で生成すると推定される。すなわち, pyridinium N-ylide の 2 位のメチル基と II が反応し 2-allylidene-1,2-dihydropyridine 誘導体 (III) を生成し, さらにそのメチルチオ基の活性により分子内求核置換反応が生じ IV を生成する経路 (route A), および pyridinium N-ylide が分子内縮合し indolizine

(Route A)

(Route B)

Chart 3

VIIa および 2-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-6-methylpyridinium bromide (VIIb) と IIa および methyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (IIc) を炭酸カリウム存在下, 同条件で反応させると, 同じく対応する 3-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (VIIIb-d) を得た。

VIII の 2 位のヒドロキシ基は炭酸カリウム存在下, ヨウ化メチルで処理することにより容易にメチル化され, 2-methoxy-3-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (IXa-c) を収率 75—80% で生成した。

ここで得られた VI と IXa の紫外吸収 (UV) スペクトルは 440 nm および 456 nm に極大吸収を示し, vinyl-indolizine あるいは vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine 骨格を有することを支持している (Fig. 1)。

Chart 4

環を生成し、さらにその 3 位に II が反応する経路、または先に pyridinium N-ylide と II が反応し pyridinium N-allylide を生成し、さらにその分子内縮合により V あるいは VIII を生成する経路 (route B) である。

Kröhnke ら⁵⁾ および著者ら⁶⁾ は pyridinium N-ylide 類 (X) と二硫化炭素を反応させ、さらにヨウ化メチルでアルキル化し、1-[2,2-bis (methylthio) vinyl] pyridinium iodide 類 (XI) を得ている。

この反応の展開として、2 位に置換基を有する pyridinium N-ylide 類と二硫化炭素との反応を検討した。

まず Ia を無水 tetrahydrofuran (THF) 中 2 当量の水素化ナトリウムおよび過剰の二硫化炭素と反応させ、生ずるナトリウム塩 (XII) をメタノール中硫酸ジメチルで処理すると、融点 252—253°C の橙色結晶 (XIII) を収率 64% で得た。XIII はその元素分析値より $C_{11}H_{11}NOS_2$ なる組成式に一致し、MS スペクトルは分子イオンピークを m/e 237 に示した。またその NMR スペクトルは 2.96 ppm にシングレットにメチルチオ基、5.36—8.82 ppm に 4 個の環プロトンのシグナルを示した。以上の結果より XIII は methyl 2-hydroxy-5-methylindolizine-3-dithiocarboxylate と決定した。

Fig. 2. UV Spectra of XIII and XIV in EtOH

XIII をさらに塩基としてナトリウムメチラートを用い、ヨウ化メチルで処理すると S-メチル化は起こらず、O-メチル化および indolizine 環の 1 位がメチル化された methyl 1,5-dimethyl-2-methoxyindolizine-3-dithio-carboxylate (XIV) を得た。

ヒドロキシ体 (XIII) はその異性体としてチオール体 (XIII') の構造も考えられるが、XIII のアルキル化反応において S-メチル化が起こらないこと、またその UV スペクトルをメトキシ体 (XIV) と比較すると同様な吸収波形を示すことより XIII の構造を確認している (Fig. 2)。

一方、XIII を過剰の硫酸ジメチルと 100°C で直接熔融し、続いて塩基存在下 malononitrile を反応させると vinylindolizine 誘導体 (VI) を得た。VI は vinylindolizine 誘導体 (Va) をメチル化したものと混融して融点降下無く、元素分析値および各種スペクトル等一致した。

この反応機構はまず XIII の O-メチル化および S-メチル化により中間体 (XV) が生じ、次に活性メチレンと XV のメチルチオ基が置換反応し VI を生成すると推定できる。

次に XIII のメチルチオ基の活性を検討するため各種のアミン類との反応を行なった。

まず常法通り、XIII と benzylamine とをメタノール中加熱還流したが、全く反応は生起せず原料回収であった。そこで XIII と過剰の benzylamine とを 130°C で直接熔融すると、メチルチオ基と benzylamine が置換したチオアミド体 (XVIa) を収率良く得ることができた。同様に他のアミン類 (ethanolamine, cyclohexylamine, morpholine) との反応においても、同条件下チオアミド体 (XVIb-d) が得られた。

次に VIIa を無水 THF 中 2 当量の水素化ナトリウムおよび過剰の二硫化炭素と反応させ、生ずるナトリウム

Chart 5

塩 (XVII) をメタノール中硫酸ジメチルで処理すると methyl 2-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-dithiocarboxylate (XVIIIa) を収率 90% で得ることができた。XVIIIa は炭酸カリウム存在下、メタノール中硫酸ジメチルで処理すると容易にメトキシ体 (XIXa) を生成した。XIXa の NMR スペクトルは 2.97 ppm にシングレットにメチルチオ基, 3.86 ppm にシングレットにメトキシ基のプロトンのシグナルを示し, S-メチル化ではなく O-メチル化された構造を支持している。

一方, VIIb を同様に二硫化炭酸と反応させ, 続いて硫酸ジメチルで処理したが, ヒドロキシ体は得られず, 一挙に S-メチル化および O-メチル化された imidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (XIXb) を低収率で得るのみだった。

XIXa を過剰の硫酸ジメチルと 100°C で直接熔融し, 続いて塩基存在下 malononitrile を作用させると, ジチオアセタール化された中間体 (XX) を経由し, malononitrile と反応したと考えられる vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体 (IXa) を収率 35% で得ることができた。IXa は VIIIa のヒドロキシ基をメチル化することによっても得られる。

さらに XVIIIa および XIXa のメチルチオ基の活性を吟味するため各種のアミン類 (benzylamine, ethanolamine, piperidine, morpholine) との反応を検討したが, XIII と同様に通常の条件下では反応は進行せず, 130°C で直接熔融することにより, メチルチオ基とアミン類との置換反応が生じたチオアミド体 (XXIa—d, XXIIa—d) をそれぞれ得ることができた。

しかし, XVIIIa と phenylhydrazine とを同条件下反応させると, メチルチオ基が置換したチオアミド体は得られず, ヒドラゾン誘導体 (XXIII) を収率 90% で得た。

以上のように 2 位に活性な置換基を有する pyridinium 塩類 (I, VII) と塩基存在下, ketenethioacetal 類 (II) あるいは二硫化炭素との反応により, 2 位および 3 位に置換基を有する indolizine あるいは imidazo[1,2-*a*]pyridine 誘導体を容易に合成できた。

今後これらの反応の応用的展開として, indolizine 類似の他の複素環化合物の簡便な合成法の開拓を行なう予定である。

TABLE I. Indolizine and Imidazo[1, 2-*a*]pyridine Derivatives
(IVb, Va, b, VI, VIIIa—d, IXa—c)

Compd. No.	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) Calcd Found		IR(KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} nm(log ε)	NMR ^{b)} ppm
IVb	70—72	57	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 69.40 H 5.83 N 11.56	69.34 5.83 11.43	2200 (CN) 1627 (C=C)	224(4.45) 256(4.43) 336(4.05)sh 348(4.07)	^{c)} 1.40 (3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.60 (3H, s, Me) 4.00 (2H, s, -CH ₂ -) 4.36 (2H, q, OCH ₂ CH ₃) 6.64 (1H, s, H ₁) 6.66 (1H, d, H ₈) 7.04 (1H, t, H ₇) 7.39 (1H, d, H ₆)
Va	297 —298	13	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ OS	C 62.43 H 4.12 N 15.60 S 11.91	62.40 3.90 15.58 11.87	2200 (CN) 1620 (C=C)	^{a)} 216, 256, 286sh, 293, 308, 354, 384sh	^{d)} 2.72 (3H, s, Me) 3.04 (3H, s, SMe) 6.70 (1H, s, H ₁) 6.74 (1H, d, H ₈) 7.26 (1H, d, H ₆) 7.66 (1H, t, H ₇)
Vb	157 —158	34	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	C 60.75 H 5.10 N 8.86 S 10.12	60.61 5.03 8.86 10.40	1667 (C=O) 1625 (C=C)	216(4.50) 269(4.40) 295(4.54) 350(3.92) 374(3.85)sh 392(3.63)sh	^{c)} 1.44 (3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.73 (3H, s, Me) 3.03 (3H, s, SMe) 4.42 (2H, q, COH ₂ CH ₃) 6.50 (1H, d, H ₈) 7.04 (1H, t, H ₇) 7.04 (1H, s, H ₁)

								7.36 (1H,d,H ₆)
								8.64 (1H,broad,OH)
VI	172	80	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	C 63.58	63.39	2200	227(4.34)	^c 2.36 (3H,s,Me)
	—173			H 4.62	4.59	(CN)	240(4.36)	2.58 (3H,s,SMe)
				N 14.83	14.87	1627	326(4.10)	3.98 (3H,s,OMe)
				S 11.32	11.28	(C=C)	440(4.39)	6.74 (1H,d,H ₁)
								6.92 (1H,s,H ₈)
								7.24 (1H,t,H ₇)
								7.54 (1H,d,H ₆)
VIIIa	236	66	C ₁₂ H ₈ N ₄ OS	C 56.23	56.49	2191	^a	^d 3.40 (3H,s,SMe)
	—237			H 3.14	3.08	(CN)	216.242sh,	7.74 (1H,dd,H ₆)
				N 21.86	21.69	1625	256, 286sh,	8.14-8.28(2H,m,H ₇ and H ₈)
				S 12.51	12.39	(C=C)	293, 308,	8.50-9.20(1H,broad,OH)
							354, 384sh	9.44(1H,d,H ₅)
VIIIb	239	55	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C 53.96	53.80	1680	216(4.53)sh	^d 2.34 (3H,s,SMe)
	—240			H 3.83	3.78	(C=O)	245(4.07)	3.80 (3H,s,SMe)
				N 14.53	14.53		261(3.72)sh	7.44 (1H,d,H ₆)
				S 11.08	10.91		300(4.24)	7.80-7.96(2H,m,H ₇ and H ₈)
							343(3.94)	8.26 (1H,d,H ₅)
							446(4.28)	
VIIIc	266	65	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ OS	C 57.76	57.60	2190	248(4.08)	^c 2.41 (3H,s,Me)
	—267			H 3.73	3.60	(CN)	300(4.31)	2.53 (3H,s,SMe)
				N 20.73	20.65	1634	327(4.04)	7.32 (1H,d,H ₆)
				S 11.86	11.69	(C=C)	422(4.32)	7.40 (1H,d,H ₈)
								7.88 (1H,t,H ₇)
VIIId	181	51	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	C 52.32	52.06	2191	217(4.34)	^c 2.20 (3H,s,Me)
	—182		·H ₂ O	H 4.70	4.71	(CN)	249(4.09)	2.60 (3H,s,SMe)
				N 13.08	12.96	1680	300(4.26)	3.40 (3H,s,OMe)
				S 9.98	10.01	(C=O)	330(4.05)	7.24 (1H,d,H ₆)
						1615	438(4.19)	7.32 (1H,d,H ₈)
						(C=C)		7.80 (1H,t,H ₇)
IXa	259	80	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ OS	C 57.76	57.71	2190	220(4.28)sh	^d 3.50 (3H,s,SMe)
	—260			H 3.73	3.72	(CN)	248(4.05)	4.26 (3H,s,OMe)
				N 20.73	20.45		303(4.20)	8.04 (1H,t,H ₆)
				S 11.86	11.91		336(3.94)	8.35 (1H,d,H ₈)
							456(4.42)	8.58 (1H,t,H ₇)
								6.93 (1H,d,H ₅)
IXb	222	80	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	C 55.43	55.29	2180	217(4.37)	^c 2.54 (3H,s,OMe)
	—223			H 4.32	4.29	(CN)	249(4.10)	3.56 (3H,s,SMe)
				N 13.85	13.56	1670	264(3.71)sh	3.72 (3H,s,OMe)
				S 10.57	10.35	(C=O)	304(4.28)	7.13 (1H,t,H ₆)
							444(4.31)	7.13 (1H,d,H ₈)
								7.26 (1H,t,H ₇)
								8.10 (1H,d,H ₅)
IXc	185	80	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	C 56.77	56.68	2180	220(4.33)	^c 2.16 (3H,s,Me)
	—186			H 5.76	5.67	(CN)	254(4.09)	2.62 (3H,s,OMe)
				N 13.24	13.12	1660	304(4.30)	3.46 (3H,s,SMe)
				S 10.10	10.01	(C=O)	331(4.08)	3.54 (3H,s,OMe)
							428(4.19)	6.94 (1H,d,H ₆)
								7.06 (1H,d,H ₈)
								7.52 (1H,t,H ₇)

a) Concentration is uncorrected because of insufficient solubility.

b) All coupling constants of ring protons are ca. 8 Hz.

c) in CDCl₃.

d) in CF₃CO₂H.

e) in DMSO-*d*₆.

TABLE II. Indolizine Derivatives (XIII, XIV, XVIa—d)

Compd. No.	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis(%) Calcd Found		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ)	NMR ^{b)} ppm
XIII	252 —253	64	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}_2$	C 55.66	55.43	289(4.20)	^{d)} 2.85 (3H,s,Me)
				H 4.67	4.57	325(4.12)	2.96 (3H,s,SMe)
				N 5.90	5.68	348(4.07) _{sh}	5.36 (1H,s,H ₁)
				S 27.02	26.79	412(4.03)	7.62 (1H,d,H ₈)
							8.42 (1H,t,H ₇)
							8.82 (1H,d,H ₆)
XIV	265 —266	80	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$	C 58.83	58.64	227(3.90) _{sh}	^{c)} 1.76 (6H,s,Me 2)
				H 5.70	5.68	287(4.31)	2.64 (3H,s,SMe)
				N 5.28	5.13	330(4.04)	2.76 (3H,s,OMe)
				S 24.17	24.37	360(4.19)	6.78 (1H,d,H ₈)
						410(4.22)	7.66 (1H,t,H ₇)
							9.98 (1H,d,H ₆)
XVIa	195	95	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$	C 68.89	68.78	274(4.42)	^{c)} 2.44 (3H,s,Me)
				H 5.44	5.38	318(4.25)	4.34 (2H,s,-CH ₂ -)
				N 9.45	9.27	395(3.93)	4.34 (1H,s,H ₁)
				S 10.82	10.66		6.68 (1H,d,H ₈)
							7.30–7.50 (5H,m,Ph)
							7.68 (1H,t,H ₇)
							9.68 (1H,d,H ₆)
XVIb	224 —225	65	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	C 57.58	57.42	273(4.42)	^{d)} 2.76 (3H,s,Me)
				H 5.64	5.62	316(4.28)	4.10 (2H,d,J=4Hz,-CH ₂ -)
				N 11.19	11.14	396(3.94)	4.26 (2H,d,J=4Hz,-CH ₂ -)
				S 12.81	12.94		5.12 (1H,s,H ₁)
							6.76 (1H,d,H ₈)
							7.72 (1H,t,H ₇)
							9.72 (1H,d,H ₆)
XVIc	288	96	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$	C 66.86	66.82	275(4.41)	^{c)} 1.20–2.20 (10H,m, cyclohexyl protons)
				H 6.66	6.90	316(4.24)	2.48 (3H,s,Me)
				N 9.75	9.58	396(3.94)	4.32 (1H,s,H ₁)
				S 11.16	11.12		4.60 (1H, broad, NH)
							6.76 (1H,d,H ₈)
							7.72 (1H,t,H ₇)
							9.72 (1H,d,H ₆)
XVI d	195 —196	45	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ·H ₂ O	C 57.12	56.85	^{a)}	^{d)} 2.76 (3H,s,Me)
				H 6.16	6.06	288, 320 _{sh}	4.00–4.16 (2H,m,-CH ₂ -)
				N 9.52	9.38	424	4.22–4.38 (2H,m,-CH ₂ -)
				S 10.89	10.63		5.12 (1H, broad, OH)
							5.12 (1H,s,H ₁)
							7.50 (1H,d,H ₈)
							8.24 (1H,t,H ₇)
							8.26 (1H,d,H ₆)

a) Concentration is uncorrected because of insufficient solubility.

b) All coupling constants of ring protons are ca. 8 Hz.

c) in CDCl_3 .d) in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

TABLE III. Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives (XVIIIa,XIXa,b,XXIa—d,XXIIa—d,XXIII).

Compd. No.	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis(%) Calcd Found		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ)	NMR ^{a)} ppm
XVIIIa	260 —264 (dec)	90	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}_2$	C 48.19	48.29	226(4.32)	δ 3.00 (3H,s,SMe)
				H 3.60	3.78	274(4.33)	7.60–8.30
				N 12.49	12.53	324(4.93)	(3H,m,H ₆ ,H ₇ and H ₈)
				S 28.59	28.55	362(4.22)	9.76(1H,d,H ₅)
XIXa	264 —265	90	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$	C 50.39	50.26	244(4.11)	δ 2.97 (3H,s,SMe)
				H 4.23	4.27	292(4.47)	3.86 (3H,s,OMe)
				N 11.76	11.68	330(3.90)	7.76 (2H,t,H ₆ and H ₇)
				S 26.91	26.71	398(4.50)	8.12 (1H,d,H ₈) 9.70 (1H,d,H ₅)
XIXb	204 —205	15	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$	C 52.35	52.45	251(3.77)	δ 2.72 (3H,s,Me)
				H 4.79	4.92	298(3.94)	2.76 (3H,s,SMe)
				N 11.10	10.85	328(3.65)	3.56 (3H,s,OMe)
						402(3.95)	7.06 (1H,d,H ₈) 7.12 (1H,t,H ₇) 7.72 (1H,d,H ₆)
XXIa	231 —232	90	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	C 63.58	63.44	228(4.38)	δ 5.00 (2H,s,—CH ₂ —)
				H 4.62	4.65	275(4.41)	7.44 (5H,s,Ph)
				N 14.83	14.59	300(4.12) ^{sh}	7.80 (1H,t,H ₇)
				S 11.32	11.18	321(4.00) 362(4.29)	7.80 (1H,d,H ₈) 8.40–8.70 (2H,m,H ₅ and H ₆)
XXIb	225 —226	63	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	C 50.62	50.34	227(4.33)	δ 4.16 (4H, broad,—CH ₂ CH ₂ —)
				H 4.67	4.74	274(4.41)	7.70–7.88 (2H,m,H ₇ and H ₈)
				N 17.71	17.44	324(4.02)	8.40–8.66 (2H,m,H ₅ and H ₆)
				S 13.20	13.41	362(4.27)	9.40–9.70 (1H, broad, NH)
XXIc	286 —287	54	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	C 59.74	59.58	220(4.31)	δ 1.74 (6H,s,piperidine protons)
				H 5.79	5.85	263(4.22)	4.06 (4H,broad, piperidine protons)
				N 16.08	16.06	282(4.11)	7.00 (1H,t,H ₆)
				S 12.27	12.28	315(4.06) 388(3.94)	7.28 (1H,d,H ₈) 7.30 (1H,t,H ₇) 9.66 (1H,d,H ₅)
XXId	296 —297	65	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	C 54.73	54.98	218(4.29)	δ 3.90–5.20 (8H,m, morpholine protons)
				H 4.98	5.05	265(4.11)	7.60–7.84 (2H,m,H ₇ and H ₈)
				N 15.96	16.02	282(4.13)	8.32–8.68 (2H,m,H ₅ and H ₆)
				S 12.18	11.94	316(4.05) 388(4.01)	
XXIIa	165 —166	85	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	C 64.62	64.49	231(4.39)	δ 3.52 (3H,s,OMe)
				H 5.08	5.06	278(4.46)	5.00 (2H,d,J=5Hz,—CH ₂ —)
				N 14.13	14.12	302(3.94) ^{sh}	7.00–7.70 (9H,m, H ₅ ,H ₆ ,H ₇ ,H ₈ and Ph)
				S 10.78	10.75	326(4.01) 364(4.30)	
XXIIb	219 —220	56	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	C 52.57	52.38	234(4.34)	δ 3.56 (3H,s,OMe)
				H 5.21	4.98	278(4.46)	4.00–4.80 (4H,m,—CH ₂ CH ₂ —)
				N 16.72	16.68	326(3.99)	6.28 (1H,broad,OH)
						364(4.28)	7.74 (1H,d,H ₈) 7.76 (1H,t,H ₇) 8.50–8.80 (2H,m,H ₅ and H ₆)

XXIIc	230 —231	65	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS	C 61.06 H 6.22 N 15.26 S 11.64	61.00 6.41 15.13 11.42	221(4.30) 228(4.28)sh 270(4.16) 286(4.14) 318(4.05)sh 390(4.03)	^{b)} 1.72 (6H,m), 4.06 (4H,m, piperidine protons) 3.50 (3H,s,OMe) 7.12 (1H,d,H ₈) 7.16 (1H,t,H ₆) 7.50 (1H,t,H ₇) 9.92 (1H,d,H ₅)
XXIId	118 —119	60	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	C 56.30 H 5.45 N 15.15 S 11.56	56.19 5.53 14.94 11.59	220(4.28) 231(4.25)sh 273(4.15)sh 286(4.19) 315(4.05)sh 388(4.06)	^{b)} 3.52 (3H,s,OMe) 3.80–4.20 (8H,m, piperidine protons) 7.14 (1H,t,H ₈) 7.18 (1H,d,H ₆) 7.50 (1H,t,H ₇) 10.04 (1H,d,H ₅)
XXIII	230 —231	90	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	C 60.38 H 4.73 N 18.78 S 10.75	60.56 4.65 18.86 10.74	233(4.29) 262(4.22) 281(4.14)sh 316(3.79)sh	^{c)} 2.74 (3H,s,SMe) 7.06 (5H,s,Ph) 7.10 (1H,t,H ₆) 7.32 (1H,d,H ₈) 7.78 (1H,d,H ₆) 8.06 (1H,t,H ₇)

a) All coupling constants of ring protons are ca. 8 Hz.

b) in CDCl₃.

c) in CF₃CO₂H.

実験の部

融点は未補正, IR スペクトルは日本分光製 IRA-2 型, UV スペクトルは日立 EPS-2 型, mass スペクトルは JEOL-JMS-01 SG 型, NMR スペクトルは JNM-PS-100 型を用い, tetramethylsilane (TMS) を内部基準として δ 値で示した.

2,6-Dimethylpyridinium 塩誘導体 (Ia) と Ketenethioacetal 誘導体 (IIa, b) との反応 (IV, V) 0.005 モルの Ia と 0.005 モルの II をエタノール 50 ml に溶解し, これに 0.01 モルの K₂CO₃ を加え, 3 時間加熱還流する. 冷後, 氷水 100 ml を加え, 塩酸酸性としクロロホルムで抽出する. クロロホルム層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後留去し, 残渣を Al₂O₃ カラムクロマトグラフィにかける. ベンゼン-クロロホルム (10 : 1) 流分より IV を, クロロホルム-メタノール (100 : 1) 流分より V を得た (Table I).

Va と MeI との反応 (VI) 0.005 モルの Va を DMF 20 ml に溶解し, 0.01 モルの K₂CO₃ を加え, 室温で攪拌しながら 0.005 モルの MeI を滴下する. 1 時間攪拌後, 反応溶液を氷水 100 ml 中に注ぎ, 塩酸酸性とし析出する結晶をろ取し, メタノールから再結晶する (Table I).

2-Hydroxy-3-vinylimidazo[1,2-a]pyridine 誘導体 (VIIa—d) 0.01 モルの VIIa, b と 0.01 モルの IIa, c とをメタノール 100 ml に溶解し, これに 0.02 モルの K₂CO₃ を加え, 3 時間加熱還流する. 冷後, 氷水 200 ml を加え塩酸酸性とし, 析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table I).

VIII と MeI との反応 (IXa—c) 0.005 モルの VIII をメタノール 50 ml に溶解し, これに 0.01 モルの K₂CO₃ を加え, 室温で攪拌しながら 0.005 モルの MeI を滴下する. 3 時間攪拌後, 氷水 200 ml を加え塩酸酸性とし, 析出する結晶をろ取しメタノールから再結晶する (Table I).

Methyl 2-Hydroxy-5-methylindolizine-3-dithiocarboxylate (XIII) 0.01 モルの Ia と 0.04 モルの CS₂ を無水 THF 50 ml に溶解し, これに 0.02 モルの 50% NaH を加え, 3 時間加熱還流する. その後, 析出する結晶をろ取する. これをメタノール 50 ml に溶解し, 0.01 モルの Me₂SO₄ を加え, 室温で 5 分間攪拌する. 氷水 200 ml を加え, 析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table II).

XIII と MeI との反応 (XIV) 0.01 モルの XIII を 0.02 モルの MeONa を含むメタノール 50 ml に溶解し, 室温で攪拌しながら, 0.02 モルの MeI をメタノール 10 ml に溶解したものを滴下する. 5 時間攪拌後, 氷水 200 ml 中に注ぎ, 塩酸酸性とし, 析出する結晶をろ取し, メタノールから再結晶する (Table II).

XIII と Me₂SO₄ および Malononitrile との反応 (VI) 0.005 モルの XIII に Me₂SO₄ 5 ml を加え, 100°C で 20 分間直接熔融する. 冷後, 0.005 モルの malononitrile および Me₂SO₄ 10 ml を加え, 10 分間攪拌する. これに 10% NaOH 液 5—6 ml を加え, 10 分間攪拌後, 氷水 100 ml を加え, クロロホルムで抽出する. クロロホルム層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後留去し, 残渣を Al₂O₃ カラムクロマトグラフィにかける. ベンゼン-アセトン (20 : 1) 流分より VI を収率 80% で得た.

XIII とアミン類との反応 (XVIa—d) 0.005 モルの XIII にアミン類 (benzylamine, ethanolamine, cyclohexylamine, morpholine) 5 ml を加え, 130°C で 1 時間直接熔融する。冷後, 氷水 100 ml を加え塩酸酸性とし, 析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table II).

Methyl 2-Hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-dithiocarboxylate (XVIIIa) 0.01 モルの VIIa と 0.04 モルの CS₂ を無水 THF 50 ml に溶解し, これに 0.02 モルの 50% NaH を加え, 3 時間加熱還流する。冷後析出する黄色結晶をろ取する。これをメタノール 50 ml に溶解し, 0.01 モルの Me₂SO₄ を加え, 室温で 5 分間攪拌する。これに氷水 200 ml を加え, 析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table III).

Methyl 2-Methoxy-5-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-dithiocarboxylate (XIXb) 0.01 モルの VIIb と 0.04 モルの CS₂ を無水 THF 50 ml に溶解し, これに 0.02 モルの 50% NaH を加え, 氷冷下 1 時間攪拌し, さらに 0.02 モルの Me₂SO₄ を加え, 氷冷下 1 時間攪拌する。氷水 200 ml を加え塩酸酸性とし, クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにかける。ベンゼン流分より得られる黄色結晶をエーテルから再結晶する (Table III).

XVIIIa と Me₂SO₄ との反応 (XIXa) 0.01 モルの XVIIIa をメタノール 30 ml に溶解し, これに 0.01 モルの K₂CO₃ を加え, 室温で攪拌しながら, 0.02 モルの Me₂SO₄ をメタノール 10 ml に溶解したものを滴下する。1 時間攪拌後, 氷水 100 ml を加え, 析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table III).

XIXa と Me₂SO₄ および Malononitrile との反応 (IXa) 0.005 モルの XIXa に Me₂SO₄ 5 ml を加え, 100°C で 20 分間直接熔融する。冷後, 0.01 モルの malononitrile および Me₂SO₄ 20 ml を加え, 室温で 10 分間攪拌する。これに 10% NaOH 液 5—6 ml を加え, 10 分間攪拌後, 氷水 100 ml を加え, クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後留去し, 残渣を Al₂O₃ カラムクロマトグラフィにかける。クロロホルム-メタノール (100 : 1) 流出部より IXa を得る。

XVIIIa および XIX とアミン類および Phenyl Hydrazine との反応 (XXIa—d, XXIIa—d, XXIII) XXIa の合成を一般的合成法として記述する。0.005 モルの XVIIIa に benzylamine 5 ml を加え, 130°C で 1 時間直接熔融する。氷水 100 ml を加え, 塩酸酸性とし析出する結晶をろ取し, クロロホルム-メタノールから再結晶する (Table III).

謝辞 終りに, 元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV スペクトルの測定をされた大渡 優氏, NMR スペクトルの測定をされた稲田勝博氏, mass スペクトルの測定をされた山口憲昭氏に感謝の意を表します。

引用文献および注

- 1) 第 4 報 : Y. Tominaga, Y. Miyake, H. Fujita, K. Kurata, H. Awaya, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **25**, 1528 (1977).
- 2) E.T. Borrows, D.O. Holland, *Chem. Rev.*, **42**, 638 (1948); W.L. Mosby, "Heterocyclic System with Bridgehead Nitrogen Atoms", Part I, Interscience, New York and London, 1961, p. 239; 松本 澄, 有機合成化学, **32**, 731 (1974).
- 3) 武島達夫, 深田直昭, 村岡 亘, 宮内哲子, 有機合成化学, **31**, 808 (1973); G.D. Thlorn, R.A. Ludwig, "The Dithiocarbamate and Related Compound", Elsevier Publishing Co., New York, 1962.
- 4) 倉田啓二, 栗屋博義, 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **98**, 631 (1978); 藤戸 博, 富永義則, 栗屋博義, 倉田啓二, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **98**, 1412 (1978).
- 5) F. Kröhnke, K. Gerlach, *Chem. Ber.*, **95**, 1108 (1962); F. Kröhnke, H.H. Steuernagel, *ibid.*, **97**, 1118 (1964).
- 6) 富永義則, 三宅義徳, 藤戸 博, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **97**, 927 (1977).