薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (6) 601-606 (1983)

Abnormal von Richter 反応の機構 6-ニトロキノリンと シアン化カリウムとの反応

富取恵美子,^{*,a} 岡本敏彦,^a 井戸達雄^b

東京大学薬学部,^a 東北大学サイクロトロラジオアイソトープセンター^b

Mechanism of the Abnormal von Richter Reaction. The Reaction of 6-Nitroquinoline with Potassium Cyanide

EMIKO TOMITORI,^{*,a} TOSHIHIKO OKAMOTO,^a and TATSUO IDO^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,^a Bunkyo-ku, Tokyo and

Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University,^b

Aoba, Aramaki, Sendai, Miyagi

(Received November 4, 1982)

Reaction of 6-nitroquinoline (1) with potassium cyanide in methanol was analyzed. The major products were 5-cyano-6-methoxyquinoline (2) and 1-aminoisoxazolo[4,3-*f*]-quinoline (3). An acidic product, 4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-triazino[4,5-*f*]quinoline (8) was isolated. The structure of 8 was confirmed by synthesis from 6-aminoquinoline-5-carboxamide. Compound 8 could be prepared from 3 and hydroxylamine in alkaline solution: this suggested that NO⁻ was eliminated from the primary intermediate, 5-cyano-6-nitrosoquinoline, by nucleophilic attack of methoxide anion participates. This also explains the formation of the major product, 2. The formation of the isoxazole derivative (3) is interpreted by the nucleophilic participation of cyanide anion. The mechanism proposed satisfies the observation obtained by isotope experiments.

Keywords—von Richter reaction; aromatic nucleophilic reaction; nitroquinoline; reaction mechanism; isoxazolo[4,3-*f*]quinoline; 1,2,3-triazino[4,5-*f*]quinoline

芳香族ニトロ化合物とシアン化カリウムを、アルコール中で加熱反応させる場合、カルボン酸が生成する場合と、シアノアルコキシ誘導体を与える場合とがある。著者らはシアノアルコキシ体を生成する場合を abnormal von Richter 反応と称することを提唱した。¹⁾ 本論は abnormal von Richter 反応における isoxazole および, triazinone 誘導体の生成機構を中心とした研究報告である。

前者は von Richter 反応といわれ、芳香族ニトロ化合物を、含水アルコール中、シアン化カリウムと反応させると、ニトロ基の脱離を伴い、そのオルト位置にカルボキシル基が導入される。この反応機構の研究は Bunnett²⁾ 等によって開始され、Chart 1 に示す機構が提出された。さらに Rosenblum,³⁾ Samuel⁴⁾ 等によって

Chart 1

ゾール (3), 10—20%, が分離される。さらに反応液を酸性として, クロロホルムにより抽出すると, 約 13% の収率で, $C_{10}H_6N_4O$ の組成をもつ酸性化合物, トリアチノン (8) が得られる。この化合物 8 は, 核磁気共鳴スペクトル (NMR) から, キノリンの, 5,6-置換体であり, 赤外吸収スペクトル (IR) 吸収は 1690 cm^{-1} にカルボニル基に由来すると考えられる吸収を示す。マスペクトルでは, CO および, N_2 の脱離がみられる。また 8 はジアゾメタンによりメチル化される。これ等の結果は, トリアチノン化合物 (8) の構造をよく支持するものである。さらに, 6-アミノキノリン-5-カルボアミド (9) を, 亜硝酸でジアゾ化すると 8 が得られることからその構造が証明された。

イソキサゾール誘導体 (3) の反応

先に報告したように 3 は, ナトリウムメトキシドとメタノール中加熱すると, シアノメトキシキノリン (2) を与える。しかし, この反応に過酸化水素水を加えると反応が促進され, すみやかに反応は完結する。従って, この反応は, メトキシドイオンにより 3 が開環して生じたシアノヒドロキシルアミン (7) が過酸化水素, あるいは空気により酸化されてニトロソシアノキノリン (10), または, ニトロシアノキノリン (11) になり, これがアルコキシドイオンで求核置換 (S_NAr) を受けて最終生成体 (2) を与えるのが妥当である (Chart 4)。ニトロシアノキノリン (11) は, メタノールにより容易にシアノメトキシキノリンを与えることは, 既に高橋等^{7,8)}により報告されている。

Chart 4

ニトロソ誘導体の関与

ニトロソシアノキノリン (10) は, 先に仮定したように, シアンイオンがニトロ化合物を攻撃した後, プロトン脱離により生成すると考えられる初期の生成物である。もし, メトキシシアノ体 (2) の生成の中間体として, このニトロソ体 (10) が関与し, 溶媒メタノールにより求核置換が起こり, 2 が生成したとすると, 脱離基は ^-NO である。 ^-NO は, 不安定な化学種とみられるが, ヒドロキシルアミンの塩基性条件下での酸化還元によっても生成するとされている。⁹⁾

一方, トリアチノン (8) の 3 個の窒素原子の由来は, $KC^{15}N$ を用いた反応で得た 8 のマスペクトルを検討することにより, 3 個の窒素原子のうち, 1 個のみが, シアンイオンに由来することがわかった。他の 2 個は, キノリン核窒素に由来するとは考えられず, ニトロ基の窒素原子であると考えべきであり, 10, または 11 から脱離する NO_2^- , あるいは, ^-NO が反応に関与している可能性が強い。事実, イソキサゾール (3) に ^-NO を与えると考えられる塩酸ヒドロキシルアミンと水酸化カリウムを反応させると, トリアチノン (8) を 33% の収率で得ることが出来た (Chart 5)。またイソキサゾール (3) に NO_2^- を作用させても反応せず原料回収に終わった。この結果は, ニトロシアノキノリン (10) が, 中間体として生成し, それが ^-NO の脱離を伴う求核置換反応により, シアノメトキシキノリン (2) を生成する機構 (Chart 6) を支持する。つまり abnormal von Richter 反応の主成物であるシアノメトキシ化合物の生成は, cine-置換反応¹⁰⁾ に引きつづく S_NAr 反応の二段階によって簡潔に説明することができる。

イソキサゾールの生成

アミノイソキサゾール, および, トリアチノンの酸素原子は, 反応を $H_2^{18}O$ (8.6% ^{18}O excess) を含むメタ

Chart 5

Chart 6

ノール中で行っても ^{18}O の取り込みがないことおよび溶媒のメタノールに ^{18}O の取り込みがないことから、これらの化合物の酸素原子はニトロ基に由来することが確かである。反応における初期生成物として、ニトロソアノキノリン (**10**) の関与は、前記実験から支持を受けるが、**10** からアミノイソキサゾール (**3**)、あるいは、これと同等物である 6-ヒドロキシアミノ-5-シアノキノリン (**7**) が生成するためには、反応条件下で **10** が何らかの還元を受けなければならない。先に仮定したように、ニトロソ化合物の酸化還元による **3** および **10** の生成は考え得ることである。しかし、ニトロソベンゼンはシアニイオンの存在により、その酸化還元分解が促進されるので、¹¹⁾ 中間生成物であるニトロソ化合物 (**10**) もシアニイオンにより還元され得ると考えられる。即ち、シアニイオンがニトロソ基の窒素原子を攻撃の後、イソキサゾールの環化が進み、環化の前後に *N*-シアノ基が加水分解され、脱炭酸によって除去されると、アミノイソキサゾール (**3**) が生成する (Chart 7)。

このメカニズムの実験的な支持は、6-ニトロキノリンについて行う機会を持たなかったが、3-ニトロピリジンと K^{14}CN との反応において、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成を確認することができ、¹⁾ ニトロキノリンに対しても妥当な機構と考えられる。

Abnormal von Richter 反応機構

以上の結果を総合し、6-ニトロキノリン類に代表される abnormal von Richter 反応に対して、Chart 8 に示す

Chart 7

Chart 8

機構を提唱する。シアニオンは、ニトロ基のオルト位への求核攻撃し、次で付加体からプロトンが脱離し、シアノニトロ誘導体が得られる。このニトロ基はメタノールにより、求核置換を受けシアノメトキシ化合物を与える。一方、このニトロ基は、その窒素原子上にシアニオンの求核攻撃を受け、*N*-シアノイソキサゾール誘導体を経て脱炭酸を伴い、イソキサゾール化合物を与える。この反応機構は、通常の von Richter 反応と同じく複雑な要因を含むと察せられるが、反応経路は通常の von Richter 反応よりも簡潔である。Abnormal von Richter 反応は新芳香族置換反応とみなすべきであろう。ここに述べた反応、あるいは、通常の von Richter 反応のどちらが進行するかに関しては、abnormal von Richter 反応が起こる場合は、全てニトロ基のほかに、さらに電子吸引性基が存在するときのみである。これは von Richter 反応が、Bunnett あるいは Cullen の機構によれば、初期の生成物である σ -complex が脱プロトンに先立ち環化せねばならぬに反し、abnormal von Richter 反応では脱プロトンが先行する。この脱プロトンは、ニトロ化合物のニトロ基以外にピリジン環等の電子吸引基が存在するときにも起こり、そのプロトンのより高い酸性度のために脱プロトンが促進され、ニトロシアノ化合物を与えるものと解される。

本研究により、芳香族ニトロ化合物とシアニ化カリウムとの反応が、より統一的に解釈できたと考えられる。また von Richter 反応とともに abnormal von Richter 反応も合成的な応用面の発展が期待できる。

実験の部

融点は柳本製微量融点測定装置を用い未補正值、紫外吸収 (UV) スペクトルは Carry-11 を使用、IR スペクトルは日本分光 DS-402 G により測定した。NMR スペクトルは日本電子 JNMFX 100、および JE-3H-60 を使用し、マッススペクトルは日本電子 JMS-OISG-2、および日立 RMS-4 で測定した。放射能の測定は液体シンチレーションカウンタ Mark I で行い、効率補正は外部標準法を用いた。

6-ニトロキノリンと KCN との反応 6-ニトロキノリン (1), (1.74 g, 10 mmol) を MeOH (60 ml) に溶かし、KCN (1.30 g, 20 mmol) を加え、水浴上加熱還流させる。反応後、析出した結晶を濾取し、濾液に H₂O (200 ml) を加え、CHCl₃ で抽出する。抽出物を濾取した結晶と合わせ、アルミナのカラムクロマトグラフィーで分離し、2 (739 mg, 40%) および、3 を (312 mg, 17%) 得た。これらは前報⁷⁾ で得た標品と同定した。次に、CHCl₃ 抽出をした後の水層を HCl で酸性 (pH 6) にすると黄褐色の沈澱 (256 mg, 13%) を生じた。このものは Na₂CO₃ に溶かし、再沈澱させ、EtOH から再結晶し、トリアゾロ体 8 (117 mg, 6%) を得た。なお粗製物と精製した 8 は同一の IR を示した。IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (C=O), mp (decomp.) 239–40°C. NMR (δ) (DMSO-*d*₆): 7.83 (1H, d of d, *J*=8.0 Hz 4.0 Hz, H-3), 8.32 (1H, d, *J*=8.5 Hz H-7 or H-8) 8.52 (1H, d, *J*=8.5 Hz H-7 or H-8), 9.2 (1H, d of d, *J*=4.0 Hz, 2.0 Hz, H-2) 10.08 (1H, d of d, *J*=8.0 Hz, 2.0 Hz, H-4). UV; $\lambda_{\max}$ (EtOH) nm (ϵ) 212.5 (ϵ 18000), 227 sh (15000), 248 (14000), 313 (39000), 324 (4100), 343 (4000). MS *m/e*: 198 (M⁺), 170 (–N₂), 142 (–N₂, –CO). Anal. Calcd C₁₀H₆N₄O; C, 60.60; H, 3.05; N, 28.27. Found; C, 60.34; H, 3.24; N, 28.29.

6-ニトロキノリンと KC¹⁵N との反応 KC¹⁵N の合成¹²⁾——¹⁵NH₄Cl (50 atom %) 100 mg と BaCO₃ 400 mg を内径 17 mm, 肉厚 1.5 mm, 長さ 150 mm のパイレックスガラス管に入れ、窒素で置換してから、金属カリウム 2 g を入れ封ずる。電気炉で 580–640°C に 1 時間加熱し、放冷後開封し、EtOH–H₂O でカリウムを分解し、副成した炭素および、未反応の BaCO₃ を濾別し、濾液に Ba(OH)₂ 液を加えて、炭酸イオンを BaCO₃ として除き、H₂SO₄ を加えて、HC¹⁵N を蒸留し、0.4 N KOH 液に吸収させ、水を留去して 311 mg の結晶を得た。このものには [–]CN を定量したところ、KCN として 1.6 mmol が含まれていた。

6-ニトロキノリンと KC¹⁵N との反応 6-ニトロキノリン (1) 176 mg (1 mmol) を MeOH 10 ml に溶かし、KC¹⁵N (45.3 atom %) 1.6 mmol を加え、水浴上、3.5 時間加熱還流する。反応後、溶媒を減圧で留去し、水 50 ml を加え、CHCl₃ で抽出する。抽出物をアルミナのカラムクロマトグラフィーで分離し、2-¹⁵N 91.5 mg 3-¹⁵N 17.5 mg を得た。また CHCl₃ 抽出後の水層を HCl で pH 5 とし 9 mg の粉末を得、メタノールから再結晶して、4 mg の 8-¹⁵N を得た。これら ¹⁵N 標識化合物のマッススペクトルにより、次式から、¹⁵N 濃度の計算をした。

$$^{15}\text{N}_{\text{excess}}\% = \frac{[M+1] - R[M]}{[M+1] + [1-R][M]} \times 100, R = \frac{[M+1]_{\text{standard}}}{[M]_{\text{standard}}}$$

その結果、2, 3, および、8 の ¹⁵N_{excess} % は、45, 46, および、45 atom % であり、KC¹⁵N から導入された ¹⁵N 原子数はいずれも 1 個であった。

6-アミノキノリン-5-カルボアミド (9) と亜硝酸の反応 3 (100 mg) を MeOH 20 ml に溶かし, 10% Pd-C (60 mg) を加え接触還元を行い EtOH より再結晶して 9 (30 mg, 33%) を得た. 9 (30 mg) を, 1% HCl 溶液 5 ml に溶かし, 氷冷し 0°C を保ちながら, NaNO₂ 11 mg を水 2 ml に溶かし, 滴加していくと結晶が析出した. これを濾取し 8 (18.6 mg, 62%) を得た. これは 1 からの反応生成物 8 と UV, IR スペクトルおよび, 融点が一一致し, NMR スペクトルにおいても同一の吸収を示した.

3 のアルカリ処理 3 (100 mg) を MeOH (2 ml) に懸濁させ KOH (100 mg) を加え, 水浴上 8 時間加熱還流させ, 反応後減圧下に溶媒を留去し, 水 10 ml を加えて CHCl₃ 抽出し, アルミナのカラムクロマトグラフィーで分離し, 2 (23 mg, 23%) を得た. また水層を HCl で pH 6 にして微細な結晶の 8 (24 mg, 23%) を得た.

3 のアルカリ性過酸化水素による処理 3 (75 mg) を MeOH 2 ml に懸濁させ KOH (100 mg) を加え, 次に 30% H₂O₂ 数滴を加え水浴上 2 時間還流させ反応後減圧下に溶媒を留去し, 水 10 ml を加え, CHCl₃ 抽出し, アルミナのカラムクロマトグラフィーで分離し, 2 (6 mg, 8%), 6-メトキシキノリン-5-カルボアミド (10 mg, 12%),⁸⁾ および 8 (15 mg, 19%) を得た.

3 のアルカリ性ヒドロキシルアミンによる処理 塩酸ヒドロキシルアミン 105 mg と KOH 393 mg を水 1 ml に溶かした溶液に 3 (92 mg) を MeOH 3 ml に溶かした液を加え, 水浴上 3 時間加熱する. 反応後水 20 ml を加え CHCl₃ で抽出し 3 (2 mg) を得た. 抽出後の液を HCl で pH 6 に調製して 8 (33 mg, 33%) を得た. 8 は IR スペクトルによって標品と同定した.

3 と亜硝酸カリウムとの反応 3, 20 mg を MeOH 3 ml に溶かし KNO₂ (20 mg) を加えて水浴上 6 時間加熱反応を行ったが原料の 3 を回収したのみであった.

6-ニトロキノリンと KCN と MeOH+H₂¹⁸O との反応 6-ニトロキノリン 1.84 g と MeOH 25 ml と H₂¹⁸O (8.6 atom %) 0.5 ml および, KCN 1.30 g とから, MeOH 中と同様条件で反応を行い 2 (803 mg), 3 (53 mg), 8 (158 mg) を得た. これらの生成物のマスペクトルの同位体分布から, 2 および 8 について ¹⁸O の取り込みは 2% 以下であり, 3 については, M+2H のシグナル強度の変動が大きい (5—15%) ので, ¹⁸O の取り込みについて有意な値とはみられなかった.

引用文献および注

- 1) T. Okamoto, T. Ido, E. Tomitori, Abstracts of the Third International Congress of Heterocyclic Chemistry, B. Sendai, Japan, 1971, p. 305.
- 2) J. Sauer, R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **72**, 294 (1960).
- 3) M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3796 (1979).
- 4) P. Samuel, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1318.
- 5) E. Cullen, Ph. L'. Ecuryer, *Can. J. Chem.*, **39**, 862 (1961).
- 6) Lobry de Bruyn, *Rect. Trav. Chim.*, **2**, 205 (1883).
- 7) T. Okamoto, H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1700 (1968).
- 8) T. Okamoto, H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 140 (1969).
- 9) R. Nast, L. Föppl, *Z. Anorg. allgem. Chem.*, **263**, 310 (1950); *idem, ibid.*, **267**, 304 (1952).
- 10) J.F. Bunnett, *Quart. Rev.*, **12**, 1 (1958).
- 11) Unpublished results ; $\text{PhNO} \xrightarrow{\text{CN}^-} \text{PhNHOH} \xrightarrow{\text{PhNO}} \text{Ph-N=N-Ph}$.
- 12) F.L.J. Sixma, H. Hendricks, K. Helle, U. Helle, U. Hellstein, R. van Ling, *Rec. Trav. Chim.*, **73**, 161 (1954).