薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (2) 107-110 (1987)

アザヘキサトリエン系の電子環状反応を利用するキノリン誘導体の
新規合成法に関する研究

亀谷哲治*, 鈴木幸夫, 武田 元, 笠井博子, 山崎憲二,
高田信子, 本多利雄
星薬科大学 医薬品化学研究所

Novel Construction of Quinoline Ring System by Electrocyclic
Reaction of Azahexatriene Derivatives

TETSUJI KAMETANI,* YUKIO SUZUKI, HAJIME TAKEDA, HIROKO KASAI,
KENJI YAMAZAKI, NOBUKO TAKADA and TOSHIO HONDA
*Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University, Ebara 2-4-41,
Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan*

(Received October 2, 1986)

Construction of quinoline ring system employing an electrocyclic reaction of the corresponding azahexatriene derivatives has been developed. Moreover, the reaction of 2-isopropenylphenyl isocyanide with copper (I) chloride also afforded 4-methylquinoline.

Keywords—Schiff base; quinoline skeleton; isocyanide; azahexatriene; electrocyclic reaction

キノリン誘導体は天然に存在するアルカロイドの一群をなし、更に、生物学的活性を有する誘導体も数多く知られている。¹⁾

キノリン骨格の一般的合成法としては従来 Skraup 反応, Friedländer 反応等が主に用いられてきた。これらの有名な反応は概して aniline を出発物質としており、また Friedländer 反応では反応中間体として Schiff base が関与すると考えられて来た。²⁾

著者等は、Schiff base が簡単な原料から比較的容易に得られ、かつ置換基の制御も容易であることから、幾種かの置換基を有する Schiff base を出発原料とし、これに各種の olefin を dienophile とする [4+2] 環化付加反応を企画しその結果を報告して来た。³⁾

これら [4+2] 環化付加反応では、三フッ化ホウ素エチルエーテルを代表とするいくつかの Lewis 酸を用い、室温ないし 100°C の比較的温和な条件を採用したが、2-isopropenylaniline と benzaldehyde との Schiff base においてはアザヘキサトリエン系が生成し、これは加熱により電子環状反応が進行しキノリン骨格を与えるであろうと予測される。そこで、2-isopropenylaniline (1) 又は 2-vinylaniline (2)⁴⁾ と数種の aldehyde (3) から得られた Schiff base (4), (5) について、触媒を用いずに加熱のみによる閉環反応を行い、その結果数種のキノリン誘導体 (6a-f, 7a-e) を得ることに成功した。

まず、2-isopropenylaniline (1) と benzaldehyde (3a) を *o*-dichlorobenzene 中硫酸マグネシウムの存在下脱水縮合反応を行い対応する Schiff base (4a) とし、次いでこれを単離することなく同溶媒中 5 h 加熱還流を行うと、期待されたキノリン誘導体 (6a)⁵⁾ が収率 75% で得られた。本反応は中間に生成する Schiff base (4a), すなわちアザヘキサトリエン系の電子環状反応が進行し、更に脱水素反応によりキノリン骨格が形成されたものと考えることが出来る。次にアルデヒド類としてフラン、チオフェン、ピリジン等の複素環誘導体あるいは桂皮アルデヒドを用いて同様な反応を行った結果、やはり期待されるキノリン誘導体が生成することが判明した。本反応は 2 位又は 4 位に置換基を有するキノリン誘導体の一般合成法となりうるものと考えられる。本反応による収率は Table I に示す。

TABLE I. The Quinoline Derivatives Constructed by Electrocyclic Reaction

Compound No.	R ¹	R ²	mp (°C)	lit. mp (°C)	Yield (%)	Formula MS <i>m/z</i> (M ⁺)	ArMe	NMR (δ) (CCl ₄) ArH
6a	Me		211–211.5 (Picrate)	209–210 (lit. 5) (Picrate)	75	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ 219	2.66 (s)	7.23–8.47 (10H, m) (CDCl ₃)
6b	Me		120–121	120–121 (lit. 6)	43	C ₁₄ H ₁₁ NS 225	2.52 (s)	7.05 (1H, dd, <i>J</i> =5, 4 Hz) 7.18–7.93 (6H, m) 8.07 (1H, dd, <i>J</i> =7, 2 Hz)
6c	Me		oil	oil (lit. 7)	40	C ₁₄ H ₁₁ NO Calcd 209.0839 Found 209.0828	2.50 (s)	6.83 (1H, dd, <i>J</i> =3.5, 2 Hz) 7.13–7.84 (6H, m) 8.04 (1H, dd, <i>J</i> =8, 2 Hz)
6d	Me		67.5–68	69–70 (lit. 8)	27	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ 220	2.80 (s)	7.10–8.23 (6H, m) 8.40–8.83 (3H, m)
6e	Me		122	119–120 (lit. 9)	12	C ₁₈ H ₁₅ N 245	2.84 (s)	7.40–8.60 (12H, m, 10×ArH) and CH=CH
6f	Me		oil	—	40	C ₁₃ H ₁₅ N Calcd 185.1203 Found 185.1180	2.55 (s)	7.15–8.53 (5H, m) 0.86–1.10 ^a (3H, t, <i>J</i> =7 Hz, Me) 1.66–2.03 (2H, m, CH ₂) 2.80–3.67 (2H, t, <i>J</i> =8 Hz, CH ₂)
7a	H		82–83	79–81 (lit. 10)	25	C ₁₅ H ₁₁ N 205		7.44–8.70 (11H, m)
7b	H		131–132	130 (lit. 11)	21	C ₁₃ H ₉ NS 211		6.77–8.00 (9H, m)
7c	H		92	92 (lit. 12)	23	C ₁₃ H ₉ NO 195		6.75 (1H, dd, <i>J</i> =2, 3.5 Hz) 7.36–8.46 (8H, m)
7d	H		97–98	99 (lit. 13)	31	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ 206		7.16–8.38 (7H, m) 8.63–8.90 (3H, m)
7e	H		98–99	98–99 (lit. 14)	19	C ₁₇ H ₁₃ N 231		7.10–8.27 (13H, m, 11×ArH) and CH=CH

a) The chemical shifts besides aromatic protons are shown, because this compound (6f) is new.

更に上記反応を拡張すべく 2-vinylaniline (**2**) を原料に用いて検討したところ同様にキノリン誘導体 (**7a-f**) が得られることが判明し、この結果 2 位のみに置換基を有するキノリン骨格の一般合成法としても適用可能であると考えられる。

以上のように著者等はアニリン誘導体より合成容易なアザヘキサトリエン系の電子環状反応を利用することにより 2 位あるいは 4 位に置換基を有するキノリン誘導体の一般合成法の開発に成功したが、次に 2 位に置換基を有しないキノリン誘導体の合成を以下に示すごとく検討した。

前述のごとくキノリン系誘導体は自然界に存在する alkaloid の一群を占める化合物であるが、これには 2 位に置換基を有しないものも多く存在する。そこで、今回上記目的を達成すべく isocyanide を原料とした閉環反応を検討した。

まず、2-isopropenylaniline (**1**) を酢酸エチル中ギ酸と dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 及び *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下に脱水縮合反応を行いホルムアミド (**8**) とし、次いで phosphoryl chloride を用いて脱水反応を行い、対応する isocyanide (**9**) へと導いた。本化合物を塩化第一銅を触媒とし *o*-dichlorobenzene 中加熱還流を行ったところ期待したキノリン誘導体 lepidine すなわち 4-methylquinoline (**10**) が収率 84% で得られた。ここに 2 位に置換基を有しないキノリン骨格の合成に成功した。

Chart 1

Chart 2

以上、著者等はアザヘキサトリエンの熱による電子環状反応を鍵反応として用いることにより、また isocyanide の銅触媒による閉環反応を用いることにより種々の置換様式を有するキノリン誘導体の合成に成功した。本反応はいくつかのキノリン系アルカロイド合成にも適用可能と考えられ、それらの一般合成法を提供するものと思われる。

実験の部

試薬は市販品 (Aldrich, 三光純薬等) を使用し、融点は柳本製微量融点測定装置 No. 1710 で測定 (未補正) し、IR は日立 260-10 型、 $^1\text{H-NMR}$ は日本電子 JNM-FM-100 型を使用し、chemical shift は tetramethylsilane を内部標準とした δ 値 (ppm) を用いた。略語; s=singlet, d=douplet, t=triplet, br=broad. 質量分析 (MS) は日本電子 JMS-D300 型を用いて測定した。薄層クロマトグラフィーは Merck 製 glass plate (silica gel, 0.25 mm) を用い、展開溶媒は benzene 又は benzene-AcOEt (10 : 1 v/v) を用い、紫外外部照射又は塩化白金酸-ヨウ化カリウム試液 (日本薬局方) 噴霧によった。

Schiff Base の熱反応 2-Isopropenylaniline 又は 2-vinylaniline (2 mmol) 及び対応する aldehyde (2 mmol) を *o*-dichlorobenzene (60 ml) に溶解させ、 MgSO_4 1.0 g を加え 5—48 h 加熱還流した後反応液を濾過し、濾液の溶媒を留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した。

2'-Isopropenylformanilide (8**)** 2-Isopropenylaniline 21.28 g (0.16 mol), ギ酸 8.84 g (0.19 mol) 及び触媒量の DMAP を AcOEt 50 ml に溶解し、氷冷下 dicyclohexylcarbodiimide 49.2 g (0.24 mol) を少しずつ加え、室温下 3 h 攪拌。反応液を濾過し、濾液を 5% HCl, 飽和 NaCl 水, 飽和 NaHCO_3 水で洗滌し無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し, benzene-AcOEt (20 : 1 v/v) 溶出部よりアミド体 (**8**) の粗結晶を得, benzene で再結晶後 mp 55°C の無色針状晶 15.75 g (収率 61%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$

3380, 1690, 1640. NMR (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, br s, CH_3), 4.98 and 5.27 (each 1H, each br s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.80—7.40 (4H, m, $4\times\text{ArH}$), 8.00—8.70 (2H, m, NH and CHO).

2-Isopropenylphenyl Isocyanide (9) 上記アミド体 (8) 6.4 g (40 mmol) を乾燥した CH_2Cl_2 100 ml に溶解後氷冷し, これに triethylamine 10.1 g (100 mmol) を静かに加える. これに POCl_3 6.16 g (40 mmol) を滴加し氷冷下 1 h 攪拌する. 反応後氷冷のまま Na_2CO_3 5 g を含む飽和水溶液を滴下し 15 min 攪拌する. CH_2Cl_2 層を分取し飽和 NaCl 水で洗滌後無水 Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去. 残留物を減圧蒸留に付し化合物 (9) を bp 60°C (1 mmHg) の無色油状物 2.5 g (71%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} ; 2130. NMR (CCl_4) δ : 2.16 (3H, br s, CH_3), 5.14 and 5.35 (each 1H, each br s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 7.33 (4H, s, $4\times\text{ArH}$).

Isocyanide (9) の熱反応 Isocyanide (9) 555 mg (3.88 mmol) を *o*-dichlorobenzene 60 ml に溶解し CuCl 422 mg (4.27 mmol) を加え 16 h 加熱還流. 反応液を飽和 NaHCO_3 , NaCl 各水溶液で洗滌し無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し benzene-AcOEt (5:1 v/v) 溶出部より 4-methylquinoline (10) 468 mg (84%) を無色油状物として得た. 本品の各種スペクトルは標品¹⁵⁾と一致した.

謝辞 本研究に際し, NMR, MS スペクトルを測定して頂いた本学機器センターの湯山真理氏, 田中智子氏並びに論文作製に協力された森喜まゆ美氏に深謝いたします.

引用文献

- 1) M. Sainsbury, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds," Vol. IV, ed. by S. Coffey, Elsevier Scientific Publishing Co., 1978.
- 2) N. Campbell, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds," Vol. IV, ed. by S. Coffey, Elsevier Scientific Publishing Co., 1976.
- 3) T. Kametani, H. Takeda, Y. Suzuki, T. Honda, *Heterocycles*, **22**, 275 (1984); T. Kametani, H. Takeda, Y. Suzuki, T. Honda, *Syn. Commun.*, **15**, 499 (1985); T. Kametani, H. Takeda, Y. Suzuki, H. Furuyama, T. Honda, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 185 (1986).
- 4) S. Sabetay, J. Bleger, M. Y. Lestranger, *Bull. Soc. Chim. France*, **49**, 3 (1931).
- 5) 工藤忠弘, 野瀬敦子, 浜名政和, 薬誌, **95**, 521 (1975).
- 6) T. Kauffmann, A. Woltermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 842 (1972).
- 7) G. Kempter, G. Sarodnick, *Z. Chem.*, **8**, 179 (1968).
- 8) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 川島恒男, 後藤つる子, 薬誌, **95**, 204 (1975).
- 9) T. Sakamoto, H. Yoshizawa, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2005 (1984).
- 10) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, **1963**, 2039.
- 11) H. Gilman, D. A. Shirley, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1870 (1949).
- 12) V. I. Grigos, L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, **1965**, 2163; O. Doebner, *Liebigs Ann. Chem.*, **242**, 287 (1887).
- 13) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 薬誌, **93**, 144 (1973).
- 14) D. Sutherland, C. Conpton, *J. Org. Chem.*, **17**, 1257 (1952).
- 15) F. W. Newmann, N. B. Sommer, C. E. Kaslow, R. L. Shriner, "Org. Synth.," Vol. 26, 1946, p. 45.