薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1189 ~ 1194 (1967)

UDC 547.829.07

199. 亀谷哲治, 小笠原国郎, 小塚厚人, 丹生淳郷: Streptonigrin 関連化合物の
合成研究 (第7報^{*1}) Streptonigrin のピリジン環の合成について^{*2}
(複素環式化合物の合成研究 第198報^{*3})

Tetsuji Kametani, Kunio Ogasawara, Atsuto Kozuka, and Kiyosato Nyu :
Streptonigrin and Related Compounds. VII.^{*1} Synthesis of
Streptonigrin Nucleus by the Formation of Pyridine
Ring.^{*2} (Studies on the Syntheses of
Heterocyclic Compounds. CXC VIII.^{*3}).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*4})

In order to synthesize streptonigrin (III) and streptonigrin acid (IV), an attempt was made to synthesize initially the pyridine ring (C) of streptonigrin (I). Even though our final object could not have been achieved, condensation of β -diketoester (VIa~VIb) with cyanoacetamide was found to give pyridone of XII type preferentially. This fact was proved by the conversion of the above compound into the imide (XIII). Furthermore, 2,3,4-trimethoxypropionophenone (Vc) was obtained by the condensation of pyrogallol trimethyl ether with propionic anhydride in the presence of polyphosphoric acid in a comparatively better yield. Moreover, a modified synthesis of the compound (XXIV) described in a previous paper was studied and the compound (XXVI) obtained by the condensation of aromatic aldehyde with ethyl acetoacetate was reacted with quinoline derivative (XIV) to give the compound (XXIV), but the compound (XXV) synthesized by the condensation of aromatic aldehyde with XIV was found not to react with ethyl acetoacetate.

(Received March 7, 1967)

これまで streptonigrin¹⁾ (I) およびその誘導体 (II) の全合成を目的とし, さらに関連化合物の薬理作用を検討するため種々の検討を試みてきた.^{*1,2-6)} 本報では比較的単純な構造を有する I の分解産物 streptonigrin acid (III) および streptonigrin acid (IV) の合成法を検討するとともに streptonigrin 骨格の改良合成法を試みたところ, 若干の知見を得たので報告する.

まず streptonigrin acid (III) の合成法を検討するため acetophenone (Vb) より β -diketo ester (VIb) を得ている Beyer の方法⁷⁾ に準じ acetophenone 誘導体 (Va) より VIa をきわめて好収率で得た. ついでメチル体 (VIc) を得るためナトリウムメチラートおよび炭酸カリの存在下ヨウ化メチルによりメチル化を試みたが失敗に終わった. さらに化合物 (VIc) を直接得るため Vc を用い前記の方法に準じて反応を試みたが目的物はまったく生成しなかった. しかしながらフルフラールとは塩基触媒下好収率で縮合し化合物 (VII) が得られるので, VII を Allen 等の方法⁸⁾ に準じ β -diketone 誘導体 (VIII) とし, ピリドン (IX) を経て X を得んとしたがフラン環の不安定性のためか分解反応がおこり VIII は得られなかった. この際 Vc は pyrogallol trimethyl ether に P.P.A. の存在

*1 第6報: 本誌, 87, 260 (1967).

*2 日本薬学会東北支部2月例会 (1967, 2, 18) 仙台にて発表.

*3 第197報: J. Chem. Soc. (c), 1967, 1440.

*4 No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

1) K. V. Rao, K. Biemann, R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc., 85, 2532 (1963).

2) 亀谷, 小笠原: 本誌, 85, 985 (1965).

3) 亀谷, 小笠原: 本誌, 86, 55 (1966).

4) 亀谷, 小笠原, 塩: 本誌, 86, 809 (1966).

5) 亀谷, 小笠原, 小塚: 本誌, 86, 815 (1966).

6) 亀谷, 小笠原, 小塚, 塩: 本誌, 87, 254 (1967).

7) C. Beyer, L. Claisen: Ber., 20, 2181 (1887).

8) C. F. H. Allen, R. D. Abell, J. B. Normington: Org. Syntheses, Coll. Vol. 1, 205.

Chart 1.

下⁹⁾ propionic anhydride を作用させることにより好収率で得られた。

つぎにメチル化の条件を検討する前に β -diketo ester 体 (VIa~b) を用いピペリジン触媒の存在下 cyanoacetamide との縮合によるピリドン環の合成を試みた。VIa, VIb はともにピリドン誘導体を与えたが、これらを濃硫酸により加水分解するといずれもイミド (XIIIa~b) を生成することにより、得られたピリドン体は目的とする XIIa~b ではなく XIIIa~b であることが判明した。なお XIIIa は精製困難のため元素分析による確認は行ない得なかったが IR スペクトルにより XIIIb とまったく同様なイミドに基づく吸収が認められることにより確認した。この閉環方向の原因はエトキシカルボニル基に隣接したカルボニルがより活性なためと考えられたので、このカルボニル基をエチレンケタールあるいは enol ether とし、ついで cyanoacetamide と縮合させるべく、グリコールあるいはオルトギ酸エチルとの反応を試みたが目的とする化合物は得られなかった。また VIa~b をキノリン誘導体 (XIV) と縮合させ streptonigrin 骨格を合成することを試みたがいずれも原料回収に終わった。

Chart 2.

9) P.D. Gardner : J. Am. Chem. Soc., 76, 4550 (1954).

さきに XV よりピリドン体 (XVI) を得ているので、この方法に準じ化合物 (XVII) よりピリドン体 (XVIII) を得んとしたが原料回収であった。XVII はメチルエチルケトンとアニスアルデヒドとの Claisen-Schmidt 縮合により製したが、この際一般的条件である塩基性触媒を用いるとメチル基とのみ反応することを確認しているので、⁶⁾ 酸性触媒による縮合を検討した。まず濃硫酸および乾燥塩化水素ガス¹⁰⁾ を用いたところ、いずれも樹脂化あるいは原料回収を伴い好結果は得られなかったが、塩酸処理した Dowex 50 を用いると目的とする縮合体 (XVII) がきわめて好収率で得られた。

ついで streptonigrinic acid (IV) の合成を目的とし XIX と cyanoacetamide とを縮合させてピリドン体¹¹⁾ (XX) を合成し、これをオキシン塩化リンで 2-クロル誘導体 (XXI) に導き、2-bromoquinoline と Ullmann 反応に付し

Chart 3.

10) M. T. Bogert, D. Davidson : J. Am. Chem. Soc., **54**, 334 (1932).11) U. Basu : J. Indian Chem. Soc., **7**, 481 (1930).

たが好結果が得られなかった。なお本反応についてはさらに検討中である。

さらに XXIIa~b を適当な方法で酸化を行えば streptonigrin acid (III) や streptonigrin acid (IV) に誘導可能と考えられるのでこの化合物の改良合成法ならびに類似化合物 (XXIII) の合成法を検討した。

XXIIa はキノリン誘導体 (XIV) と芳香族アルデヒドおよびアセト酢酸エチルの等モルを酢酸-ピペリジン存在下に脱水縮合させてジヒドロピリジン誘導体 (XXIVa) を経て合成されるが、⁵⁾ 本報による収率は最高 8.7% であり、酢酸水銀による脱水素反応も好収率ではなく、さらに改良の余地があった。そこで本法による成績体を検討したところ XXIVa のほか、XIV 1 モルに対してアルデヒド 2 モルが反応したと考えられる構造不明物質および XIV 1 モルとアルデヒド 1 モルの反応成績体 (XXV) が生成していることが判明した。後者の場合にはアセト酢酸エチルが反応に関与していないことから低収率の原因はこの点に起因すると考え、i) 2 モルのアセト酢酸エチルの使用、ii) アセト酢酸エチルとアルデヒドを脱水縮合させて XXVIa~b を単離してから XIV と反応させるという変法を試みた。この際 i) の場合には収率の向上は認められなかったが、ii) の場合にはかなりの収率の向上が認められたが XXV も副生した。また XXV を酢酸-ピペリジン触媒の存在下等モルのアセト酢酸エチルと縮合させ XXIVa の合成を試みたが原料回収に終わった。しかし XXVIa~b の場合にはピリジン環が生成するという事実は興味あることと考えられる。なお XXV の構造についてはさらに検討中である。

また XXIIa~b は Petrow 等の方法¹²⁾ に準じて、XXIVa~b をクロム酸-酢酸による酸化で合成した。この際文献¹²⁾ どおりに行なうと原料の回収が多く、長時間加熱する方法を試みたところ収率の向上をはかることができた。

Chart 4.

最後に XXIII は XXIIa~b に比して streptonigrin のピリジン環と同一置換基に導く際に 3 行程が短縮されるので、さきに得た XVII と XIV を用い XXIII に導くことを検討した。すなわちピペリジン、酢酸-ピペリジン、ソジウムメトキサイド、および IRA-400 (NaOH 処理) などを用い種々の温度で縮合を試みたが、いずれの場合も原料回収に終わり、目的物 (XXIII) を得ることはできなかった。

12) A. Courts, V. A. Petrow: J. Chem. Soc., 1952, 1.

実験の部^{*5}

2,3,4-Trimethoxypropiophenone (Vc) pyrogallol trimethyl ether 14.0 g. と無水プロピオン酸 6.2 g. との混溶液を 45~60° に保ち、これを P.P.A. 100 g. 中に攪拌下滴下し、約 3 hr. 攪拌をつづけると反応液は赤褐色となる。冷後反応混合物を約 600 ml. の氷水に注ぐと白濁し、ついで黄色油状物が析出。ether 抽出し、飽和 NaHCO₃ 水で洗浄後 Na₂SO₄ で乾燥。ether 留去後減圧蒸留に付し、b.p.₄ 131~138°^{*6} の帯黄色液体 15.3 g. (82.2%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1680 (C=O). NMR (τ)^{*7}: 9.00 (triplet, -CH₂CH₃, 3H), 7.25 (quartet, -CH₂CH₃, 2H), 6.35 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.30 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.25 (singlet, -OCH₃, 3H), 3.50 (doublet, aromatic proton, 1H, J=9 c.p.s.), 2.79 (doublet, aromatic proton, 1H, J=9 c.p.s.).

Ethyl 3-(2,3,4-trimethoxybenzoyl)pyruvate (VIa) 2,3,4-trimethoxyacetophenone 10.5 g. と diethyl oxalate 7.3 g. との混合物を NaOEt-EtOH 溶液 (Na 2.3 g. と EtOH 38 ml. より調製) に冷却下攪拌しながら加える。約 30 min. 後に全体が黄褐色に濁り、しばらくすると赤褐色となり粥状になる。ether を加え、析出せる結晶を吸引ろ取し、得られた淡黄色の Na 塩を氷水に注加し、10% AcOH 250 ml. を加え、激しく攪拌すると黄色結晶が析出。これをろ集し、EtOH-H₂O より再結晶し m.p. 88~89° の黄色鱗片状晶 16.7 g. (定量的) を得。C₁₅H₁₈O₇ Anal. Calcd.: C, 58.06; H, 5.85. Found: C, 58.08; H, 5.97. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1745 (C=O). NMR (τ): 8.62 (triplet, -CH₂CH₃, 3H), 6.20 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.13 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.08 (singlet, -OCH₃, 3H), 5.71 (quartet, -OCH₂CH₃, 2H), 3.35 (doublet, aromatic proton, 1H, J=9 c.p.s.), 2.86 (singlet, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, 2H), 2.41 (doublet, aromatic proton, 1H, J=9 c.p.s.).

Ethyl 3-cyano-2-oxo-6-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-4-pyridonecarboxylate (XIIa) cyanoacetamide 0.9 g. と前記物質 (VIa) 3.1 g. を EtOH に溶解し、ピペリジン数滴加え、水浴上 10 hr. 加熱還流。冷後析出せる沈殿をろ取し、EtOH から再結晶すると m.p. 175~177° の黄色粉末 1.6 g. (収率 40%) を得る。C₁₈H₁₈O₈N₂ Anal. Calcd.: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82. Found: C, 60.03; H, 5.26; N, 7.67.

Ethyl 3-cyano-2-oxo-6-phenyl-4-pyridonecarboxylate (XIIb) cyanoacetamide 4.2 g. と ethyl 3-benzoylpyruvate 11 g. を EtOH に溶解し、ピペリジン数滴を加え、水浴上 10 hr. 加熱還流。冷後析出せる沈殿をろ取し、EtOH から再結晶すると m.p. 230~231° の黄色鱗片状晶 5.1 g. (38.1%) を得。C₁₆H₁₂O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 67.15; H, 4.51; N, 10.44. Found: C, 67.00; H, 4.69; N, 10.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2222 (CN), 1739 (ester C=O), 1645 (pyridone C=O).

1,3,4,5-Tetrahydro-6-phenylpyrrolo[3,4-c]pyridine-1,3,4-trione (XIIIb) 前記物質 (XIIb) 5 g. および conc-H₂SO₄ 10 ml. の混液を水浴上 3 hr. 加熱すると、淡褐色の均一な溶液となる。冷後、EtOH を加えると黄色結晶が析出。EtOH より再結晶し m.p. 270° 以上の黄色粒状晶 4 g. (88.9%) を得。C₁₃H₈O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 65.00; H, 3.36; N, 11.66. Found: C, 64.49; H, 3.64; N, 11.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760, 1720 (五員環 imide C=O), 1650 (amide C=O).

2-(2-Furfurylmethylene)-2,3,4-trimethoxypropiophenone (VII) 前記物質 (Vc) 2.3 g., NaOH 0.5 g., EtOH 2.5 ml. および数滴の水の混液に攪拌冷却下にフルフラール 1 g. を加えると暫時にして粥状に固化する。析出せる結晶をろ取し、水洗後 EtOH より再結晶すると m.p. 86~87° の無色粒状晶 1.54 g. を得。C₁₇H₁₈O₅ Anal. Calcd.: C, 67.51; H, 6.00. Found: C, 66.86; H, 6.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1637 (C=O), δ_{CH} 759 (フラン環). NMR (τ): 7.75 (singlet, -CH₃, 3H), 6.19 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.15 (singlet, -OCH₃, 3H), 6.11 (singlet, -OCH₃, 3H).

4-(p-Methoxyphenyl)-3-methyl-3-buten-2-one (XVII) anisaldehyde 25 g., MeCOEt 20 ml. を AcOH 30 ml. に溶解し、さらに 10% HCl で処理した Dowex 50 2 g. を加え、水浴上 12 hr. 加熱後、Dowex 50 を除去し、conc. NH₄OH で中和すると油状物が析出。これを benzene 抽出し、Na₂SO₄ 乾燥後、benzene を留去し減圧蒸留に付し b.p.₁₅₋₁₆ 175~176°^{*8} の淡黄色油状物 31.6 g. (84%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1662 (C=O). NMR (τ): 7.78 (singlet, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_3, 3\text{H} \end{array}$), 7.50 (singlet, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_3, 3\text{H} \end{array}$), 6.13 (singlet, -OCH₃, 3H).

6-Chloro-3-methyl-2,4-diphenylpyridine (XXI) ピリドン体 (XX) 500 mg. に POCl₃ 5 ml. を加え封管中 150~160° で 2 hr. 加熱。冷後約 40 ml. の氷水に注ぎ、10% NaOH にてアルカリ性とし ether 抽出。水洗。K₂CO₃ 乾燥後 ether 留去し benzene-n-hexane より再結晶すると m.p. 137~138° の無色粒状晶 250 mg. を得。

*5 融点未補正。

*6 文献¹³⁾によると b.p._{0.2} 118~119°.*7 NMR スペクトルは日立-H 60 型を用いて測定したもので溶媒は CDCl₃ を用い、Me₄Si を internal reference として用いた。*8 文献¹⁴⁾によると b.p.₁₂ 173~174°.

13) H. Richtzenhein, P. Nippus: Ber., 82, 408 (1949).

14) E. H. Woodruff, T. W. Conger: J. Am. Chem. Soc., 60, 465 (1938).

本物質の IR スペクトルではアミドの吸収が消失した。Beilstein 反応陽性。C₁₉H₁₃N₂Cl·1/2C₆H₆*⁹ Anal. Calcd.: C, 76.85; H, 4.69; N, 8.15. Found: C, 76.56; H, 4.88; N, 86.68. NMR (τ): 7.88 (singlet, -CH₃, 3H), 2.49 (singlet, aromatic protons, 10H, 半値幅 3.6 c.p.s.).

XXIVa および XXV の生成 veratraldehyde 33 g., アセト酢酸エチル 28 g. を benzene 約 200 ml. に溶解し, これに AcOH 数滴と piperidine 数滴を加え, water-benzene separator を付し, 油浴中加熱還流する. 計算量の水分が留出したら benzene を留出し, さらに XIV 40 g. および xylene 200 ml. を加えて 40 hr. 油浴中加熱還流. 冷後析出せる黄色結晶を濾取し, benzene-*n*-hexane より再結晶すると m.p. 163~165° の黄色針状晶 (XXIVa) 31.1 g. を得. 本品は標品⁵⁾と混融し融点降下を認めず, IR スペクトルも完全に一致.

さらに母液を放置すると構造不明の黄色粒状晶 (m.p. 206~207°)*¹⁰ と m.p. 211~212° の淡褐色針状晶 (XXV) を得. C₂₁H₁₇O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24. Found: C, 73.69; H, 5.11; N, 12.16.

Ethyl α-acetyl-*p*-methoxycinnamate (XXVIb) anisaldehyde 13.6 g., アセト酢酸エチル 13 g., を benzene 100 ml. に溶解し, AcOH 1.5 ml. および piperidine 数滴を加え, water-benzene separator を付し, 油浴中加熱還流する. 計算量の水が留出したら加熱をやめ溶媒留去後, 減圧蒸留に付し, b.p._{0.04} 146~147° の淡黄色油状物 19.3 g. (78.1%) を得. C₁₄H₁₆O₄ Anal. Calcd.: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.41; H, 6.38. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1730 (ester C=O), 1639 (ketone C=O). NMR (τ): 8.69 (triplet, -CH₂CH₃, 3H) 7.64 (singlet, -C(=O)-CH₃, 3H), 6.20 (singlet, -OCH₃, 3H), 5.64 (quartet, -CH₂CH₃, 2H).

Ethyl 3-cyano-1,4-dihydro-4-(*p*-methoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXIVb) 前記物質 (XXVIb) 4 g., XIV 5 g., AcOH 数滴および piperidine 数滴の混液を xylene 中 water-xylene separator を付し, 油浴中加熱還流する. 計算量の水が留出したら加熱をやめ, 溶媒留去後 Al₂O₃-クロマトグラフィーに付し, benzene 第1留分約 45 ml. より XIV 1.2 g. を回収, さらに benzene 第2留分約 80 ml. より得られた結晶を EtOH より再結晶し m.p. 154° の黄色鱗片状晶 3.1 g. を得. Anal. Calcd.: C, 73.39; H, 5.45; N, 9.88. Found: C, 73.52; H, 5.74; N, 9.70. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2200 (CN), 1690 (ester C=O). NMR (τ): 8.81 (triplet, -CH₂CH₃, 3H), 7.44 (singlet, -CH₃, 3H), 6.25 (singlet, -OCH₃, 3H), 5.89 (quartet, -CH₂CH₃, 2H).

Ethyl 3-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXIIa) XXIVa 1 g. を AcOH 2 ml. に溶解し, これに CrO₃ 0.5 g. を水 2 ml. に溶解した溶液を加える. 水浴上 4 hr. 加温し, 冷後析出せる結晶を濾取し, EtOH-*n*-hexane より再結晶し, m.p. 157~158° の無色粒状晶 750 mg. を得. 本品は別途合成標品⁵⁾と混融, 融点降下を認めず, IR スペクトルも完全に一致.

Ethyl 3-cyano-4-(*p*-methoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)-5-pyridinecarboxylate (XXIIb) 前記物質 (XXIVb) 1 g. を上記と同様に処理し, benzene-*n*-hexane より再結晶すると m.p. 156° の淡黄色粒状晶 580 mg. を得. C₂₆H₂₁O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 73.74; H, 5.00; N, 9.92. Found: C, 73.64; H, 5.32; N, 9.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2222 (CN), 1725 (ester, C=O). NMR (τ): 8.97 (triplet, -OCH₂CH₃, 3H), 7.26 (singlet, -CH₃, 3H), 6.16 (singlet, -OCH₃, 3H), 5.90 (quartet, -CH₂CH₃, 2H).

終わりにのぞみ元素分析をして頂いた東北大学薬学科薬品製造学教室 小林礼子嬢および長谷部礼子嬢ならびに元素分析および NMR を測定して頂いた東北大学薬学科中央分析センターの皆様へ深謝します.

東北大学医学部薬学科

*⁹ P₂O₅ 上 24 hr. 80° にて減圧乾燥. NMR スペクトルには結晶ベンゼンのプロトン 3H が半値幅 2.4 c.p.s. として認められた.

*¹⁰ Found: C, 75.54; H, 6.16; N, 7.82.