Quinoxaline 誘導体に関する研究 (第13報¹⁾) 2-(Methylsulfonyl)-
quinoxaline とケトンとの反応について その 2²⁾

林 英作, 宮城島利一

静岡薬科大学³⁾

Quinoxalines. XIII.¹⁾ On the Reaction of 2-(Methylsulfonyl)-
quinoxaline with Ketones. (2²⁾)

EISAKU HAYASHI and TOSHIKAZU MIYAGISHIMA

Shizuoka College of Pharmacy³⁾

(Received August 18, 1967)

Reaction of 2-(methylsulfonyl)quinoxaline (I) and ketone (II) was carried out in benzene, in the presence of sodium amide. The ketones used were acetophenone (IIa), propiophenone (IIb), diethyl ketone (IIc), acetone (IIId), methyl ethyl ketone (IIe), methyl propyl ketone (IIIf), methyl isopropyl ketone (IIg), cyclopentanone (IIh), and cyclohexanone (IIi) (Chart 1). Only IIc did not undergo this reaction and others respectively afforded 2-(2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa), 2-(2-quinoxaliny)propiophenone (IIIb), 1-(2-quinoxaliny)-2-propanone (IIIId), 1-(2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIe), 1-(2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIIf), 1-(2-quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIg), 2-(2-quinoxaliny)cyclopentanone (IIIh), and 2-(2-quinoxaliny)cyclohexanone (IIIi) (Chart 2 and Table I). It was assumed that, among these products, only IIIb would be difficult to effect enolization (Chart 4).

林, 大石⁴⁾ は 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine の methylsulfonyl 基のケトンカルバニオンによる置換反応について, つぎの 2 方法で行なった結果を報告した.

(A) スルホンとケトンのベンゼン溶液にナトリウムアミドを加えて加熱還流する.

(B) スルホンのケトン溶液に 50% 水酸化ナトリウム溶液を加えて常温ではげしく攪拌する.

その結果, ケトンが同一であっても方法の相違により反応生成物が相違する場合のあることが認められた. われわれはさきに 2-(methylsulfonyl)quinoxaline (I) とケトンとの反応について上記の (B) と同様の方法によって得られた結果を報告した²⁾ が, さらに (A) 法によって反応を試み, その結果についてさきの場合の結果とを比較観察した.

用いたケトン (II) は acetophenone (IIa), propiophenone (IIb), diethyl ketone (IIc), acetone (IIId), methyl ethyl ketone (IIe), methyl propyl ketone (IIIf), methyl isopropyl ketone (IIg), cyclopentanone (IIh) および cyclohexanone (IIi) である (Chart 1).

R-

H- : IIa

CH₃- : IIb

IIc

-R

-CH₃ :

IIId

-CH₂-CH₃ :

IIe

-CH₂-CH₂-CH₃ :

IIIf

-CH(CH₃)₂ :

IIg

IIh

IIi

Chart 1.

1) 第12報: 薬誌, 87, 1103 (1967).

2) その 1: 薬誌, 87, 826 (1967).

3) Location: 160 Oshika, Shizuoka.

4) 林 英作, 大石悦男, 薬誌, 87, 807 (1967).

その結果, IIc はまったく反応しないが, IIa, b, d, e, f, g からはそれぞれ 2-(2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa), 2-(2-quinoxaliny)propiophenone (IIIb), 1-(2-quinoxaliny)-2-propanone (IIIId), 1-(2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIe), 1-(2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIIf) および 1-(2-quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIg) が得られた. IIIa は既報²⁾ の (B) 法で得られたものと同一であって, IIIa をアルカリで加水分解すると 2-methylquinoxaline (IV) と安息香酸が得られたが, IIIb も同様にして 2-ethylquinoxaline (V) と安息香酸に加水分解されることからその構造は明らかである. また IIIId—g も加水分解すると IV が得られることからその構造は明らかである. なお IIb では反応が行なわれるのに IIc の反応しない理由は明らかでない. また IIh, i から生成するものはそれぞれ 2-(2-quinoxaliny)cyclopentanone (IIIh), 2-(2-quinoxaliny)cyclohexanone (IIIi) と推定される (Chart 2., Table I).

以上の (A) 法による反応結果と既報の (B) 法による結果の相違点を列記するとつぎのとおりである.

- (1) (B) 法では IIb は反応しない.
- (2) (B) 法では IIId の場合, IIIId のほかに IIIId に I がさらに反応して生成したと推定される 1,1-di(2-quinoxaliny)-2-propanone (IIIId') も得られる. IIe, f, g の場合, IIIe, f, g は捕捉されず IIIId' 型のもの IIII' のみ得られる.
- (3) IIII を加水分解すると 2-quinoxalinecaproic acid (VI) を生成するが, (B) 法では IIIi の場合, IIIi は得られず VI が得られる ((B) 法では IIh については検討していない).
- (4) (B) 法ではいずれの場合にも主生成物は 2(1H)-quinoxalinone (VII) であって, I とケトンとの反応生成物は副生成物である.

以上の反応生成物の赤外 (IR) スペクトル (KBr) についてつぎのことが観察される. まず IIIIb については 1675 cm^{-1} にカルボニル基に基因する吸収が認められるが, IIIIa, d, e, f, g にはそれぞれ $1675, 1705, 1718, 1718, 1700\text{ cm}^{-1}$ にカルボニル基に基因する吸収が認められるほかにそれぞれ $1613, 1625, 1630, 1628, 1630\text{ cm}^{-1}$ にも

TABLE I. Reaction of 2-(Methylsulfonyl)quinoxaline (I) with Ketones (II) in Benzene in the Presence of Sodium Amide

No.	II	Reaction time (hr) (reflux)	Product ^{b)}	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Solvent ^{c)} of recrystalln.)	Formula
1	CH ₃ -CO-C ₆ H ₅ (IIa)	1.5	Q-CH ₂ -CO-C ₆ H ₅ (IIIa)	65	155—156 ^{d)}	orange needles (b.)	C ₁₆ H ₁₂ ON ₂
2	CH ₃ -CH ₂ -CO-C ₆ H ₅ (IIb)	2	Q-CH(CH ₃)-CO-C ₆ H ₅ (IIIb)	60	116	colorless needles (b.)	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂
3	C ₆ H ₅ -CO-C ₂ H ₅ (IIc)	2	no reaction	0			
4	CH ₃ -CO-CH ₃ (II d)	5 ^{a)}	Q-CH ₂ -CO-CH ₃ (III d)	55	94—95 ^{d)}	red needles (b.+p.b.)	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂
5	CH ₃ -CO-C ₂ H ₅ (IIe)	1	Q-CH ₂ -CO-C ₂ H ₅ (IIIe)	54	73.5—75	yellow needles (p.b.)	C ₁₂ H ₁₂ ON ₂
6	CH ₃ -CO-CH ₂ -C ₂ H ₅ (II f)	1	Q-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₂ H ₅ (III f)	55	66—67	yellow needles (p.b.)	C ₁₃ H ₁₄ ON ₂
7	CH ₃ -CO-CH(CH ₃) ₂ (II g)	1	Q-CH ₂ -CO-CH(CH ₃) ₂ (III g)	53	80—81	yellow needles (p.b.)	C ₁₃ H ₁₄ ON ₂
8	(IIh)	2	(IIIh)	35	137.5—138.5	red needles (b.+p.b.)	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂
9	(IIi)	2	(IIIi)	62	129—130	red needles (p.b.)	C ₁₄ H ₁₄ ON ₂

No.	Elementary Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹ (1720— 1610 cm ⁻¹)		UV $\nu_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)					
	Calcd.			Found										
	C	H	N	C	H	N								
1							1675 1613	225 (4.26)	247* (3.85)	306 (4.09)	425 (4.12)	450 (4.06)	470* (3.85)	
2	77.84	5.38	10.68	78.0	5.5	10.8	1675			239 (4.23)	319 (3.48)			
3														
4							1705 1625	216 (4.17)	236 (3.76)	284* (4.13)	305 (4.14)	417 (3.69)	437 (3.68)	460* (3.33)
5	71.98	6.04	13.99	71.8	5.9	14.2	1718 1630	215 (4.16)	236 (4.14)	283* (3.53)	306 (3.84)	415 (3.52)	435 (3.48)	460* (3.28)
6	72.87	6.59	13.08	72.9	6.4	13.2	1718 1628	216 (4.18)	236 (3.62)	284* (4.13)	304 (4.13)	415 (3.57)	437 (3.52)	460* (3.28)
7	72.87	6.59	13.08	73.2	6.7	13.1	1700 1630	215 (4.17)	236 (4.14)	284* (3.75)	304 (4.13)	417 (3.34)	436 (3.31)	460* (3.20)
8	73.56	5.70	13.20	73.7	5.7	13.4	1620	221 (4.17)		286* (3.70)	318 (4.14)	460 (3.85)	474* (3.80)	
9	74.31	6.24	12.38	74.4	6.0	12.1	1620	219 (4.21)		276 (4.14)	290 (4.13)	400 (3.73)		

a) Stir at room temperature

* shoulder

c) b.: benzene, p.b.: petroleum benzene.

吸収が認められる。IIIa, d, e, f, g には Chart 4 に示す互変異性体のエノール型 (III enol) が存在し得るが、 $1613\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ の吸収はエノールに基因するものと推定され、結晶の状態でもケト型、エノール型の両型が存在することが推定される。IIIh, i, ではそれぞれ $1620, 1623\text{ cm}^{-1}$ に吸収が認められ、 1700 cm^{-1} 付近の吸収は認められない。これは IIIh, i が結晶の状態でもエノール型として存在していることを示すものと思われる。また紫外 (UV) スペクトル (エタノール溶液) を観察すると $\log \epsilon$ が 3 以上の吸収帯の極大のもっとも長波長のものは IIIb では $319\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.48$) であるが、他のものはいずれも $400\text{ m}\mu$ 以上に存在する。これは IIIb だけは溶液中においてもエノール化が困難であることを示すものと思われる。この理由として IIIb の側鎖のメチル基の水素と quinoxaline 環 3 位の水素との反発によってエノール型構造をとることが難しいためであると推察される (Chart 4)。

Chart 4.

実験の部

2-(Methylsulfonyl)quinoxaline (I)²⁾ と Acetophenone (IIa) との反応 I 1000 mg, IIa 800 mg, ベンゼン 25 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、1.5 hr 攪拌下に加熱還流後、反応液に水を加え AcOH で中和してベンゼン層を分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去、ベンゼンから再結晶。2-(2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa) を得る。収量 780 mg (65%) (Table I)。既報²⁾ のものと一致する。

I と Propiophenone (IIb) との反応 I 1000 mg, IIb 800 mg, ベンゼン 30 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、2 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IIa の場合と同様に処理し、得られた反応生成物は CHCl_3 -ベンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製。ベンゼンから再結晶。2-(2-quinoxaliny)propiophenone (IIIb) を得る。収量 730 mg (60%) (Table I)。

IIIb の加水分解 IIIb 100 mg を MeOH 15 ml に溶かし、20% NaOH 0.5 ml を加えて 1 hr 加熱還流。後減圧下に留去、少量の水を加えて CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層と H_2O 層とに分けて処理。 CHCl_3 層は水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、留去、さらにベンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製。2-ethylquinoxaline (V) を得る。収量 60 mg (83%)。picrate mp $125\text{--}126^\circ$ 。別途合成品⁵⁾ と一致する。水層は 20% HCl で中和、析出する結晶を濾取、水から再結晶。mp 121° 。安息香酸に一致する。収量 40 mg (90%)。

I と Diethyl ketone (IIc) との反応の試み I 1000 mg, IIc 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、2 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IIa の場合と同様に処理して I を回収。

I と Acetone (IId) との反応 I 1000 mg, IId 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、常温で 5 hr 攪拌。以下 IIa の場合と同様に処理し、生成物はベンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製。ベンゼン・石油ベンジンから再結晶。1-(2-quinoxaliny)-2-propanone (IIIId) を得る。収量 500 mg (55%) (Table I)。既報²⁾ のものと一致する。

IIIId の加水分解 IIIId 100 mg を EtOH 6 ml に溶かし、50% NaOH 1 ml を加えて 30 min 加熱還流。後減圧下に留去、少量の水を加え CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 抽出物はベンゼンを溶媒として Al_2O_3 のカラムを通して精製。2-methylquinoxaline (IV) を得る。収量 66 mg (80%)。picrate mp $135\text{--}136^\circ$ 。別途合成品⁶⁾ と一致する。

I と Methyl ethyl ketone (IIe) との反応 I 1000 mg, IIe 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、1 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IId の場合と同様に処理、精製。石油ベンジンから再結晶。1-(2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIe) を得る。収量 520 mg (54%) (Table I)。

I と Methyl propyl ketone (IIf) との反応 I 1000 mg, IIe 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え、1 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IId の場合と同様に処理、精製。石油ベンジンから再結晶。1-(2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIIf) を得る。収量 620 mg (55%) (Table I)。

I と Methyl isopropyl ketone (IIg) との反応 I 1000 mg, IIg 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え攪拌下に 1 hr 加熱還流。以下 IId の場合と同様に処理、精製。石油ベンジンから再結晶。1-(2-

5) 林 英作, 三浦勇二, 薬誌, **87**, 646 (1967)。

6) 林 英作, 飯島千穂子, 長沢陽子, 薬誌, **84**, 176 (1964)。

quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIg) を得る。収量 550 mg (53%) (Table I).

IIIe, IIIf, IIIg の加水分解 IIIId の場合と同様に処理していずれからも IV を得る。

I と Cyclopentanone (IIh) との反応 I 1000 mg, IIh 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え, 2 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IIId の場合と同様に処理, 精製。ベンゼン・石油ベンジンから再結晶。2-(2-quinoxaliny)cyclopentanone (IIIh) を得る。収量 360 mg (35%) (Table I).

I と Cyclohexanone (IIi) との反応 I 1000 mg, IIi 800 mg, ベンゼン 20 ml の溶液に NaNH_2 1000 mg を加え, 2 hr 攪拌下に加熱還流。以下 IIId の場合と同様に処理, 精製。石油ベンジンから再結晶。2-(2-quinoxaliny)cyclohexanone (IIIi) を得る。収量 680 mg (62%) (Table I).

IIIi の加水分解 IIIi 100 mg を MeOH 10 ml に溶かし, 20% NaOH 0.5 ml を加えて 2 hr 加熱還流, 後減圧下に乾固, 少量の水を加え 20% HCl で中和, 析出する CHCl_3 で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 留去, ベンゼン・石油ベンジンから再結晶。2-quinoxalinecaproic acid (VI) を得る。mp 228—229°. 淡黄色針状結晶。既報²⁾ のものと一致する。

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 41 年度文部省科学研究費 (がん特別研究 (I)) によった。元素分析を施行された成田九州男, 鈴木浩子, 加藤智枝, UV スペクトルを測定された山本佳苗, 豊田孝子, 以上の諸氏に感謝する。