Ketene およびその誘導体の研究 (第29報¹⁾) Quinolizine 誘導体の合成

加藤鉄三, 千葉卓男

東北大学医学部薬学科²⁾Studies on Ketene and Its Derivatives. XXIX.¹⁾ Synthesis
of Quinolizine Derivatives

TETSUZO KATO and TAKUO CHIBA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received July 5, 1969)

Ethyl 2-pyridineacetate (IVa) reacts easily with the Vilsmeier reagent to form ethyl α -(dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetate (Va) in 50% yield. Similarly, 2-pyridineacetonitrile (IVb), ethyl 2-quinolineacetate (VIa), and 2-quinolineacetonitrile (Vib) undergo the Vilsmeier reaction to form the corresponding enamines, α -(dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetonitrile (Vb), ethyl α -(dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetate (VIIa), and α -(dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetonitrile (VIIb).

Va reacts with ketene to form ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XII: R = CO₂Et), and with diketene to form ethyl 3-acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XVa). Similarly, enamines Vb, VIIa, and VIIb react with diketene to form 3-acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carbonitrile (XVb), ethyl 2-acetyl-1-oxo-1H-benzo[c]quinolizine-4-carboxylate (XVIIIa), and its 4-nitrile isomer (XVIIIb).

XVa can also be obtained from Va and ethyl acetoacetate, and its reduction with sodium borohydride gives its alcohol derivative (XVII).

芳香環あるいはヘテロ芳香環化合物は Vilsmeier 反応により一般に環にホルミル化が起こるが,³⁾ α -ピコリンあるいはメチルピラジンに対しては環のホルミル化はみられず, メチル基に double formylation が起こり, たとえば 3-dimethylamino-2-(4-pyridyl)acrolein (I) が生成する. この場合同じく活性メチルを有していても α -ピコリンに対しては反応が起こらない.^{4,5)} また活性メチレンを有する化合物に関しては cyclopentadiene がそのトリホルミル体 (II) を与える例,⁶⁾ あるいは methyl ethyl ketone あるいはその ketal がクロロホルミル体 (III) を与える例^{7,8)} などが知られているもののなお未開拓の分野が多いと考える. 著者等はメチルピラジンの利用研究の一環として, たとえば α -ピコリンより容易に得られる ethyl 2-pyridineacetate (IVa), 2-pyridineacetonitrile (IVb) について Vilsmeier 反応を検討したところ, その活性メチレンと容易に反応しエナミン (V) を生成することを認めた. さらにキノリン同族体 (VIa, b) についても, この反応は円滑に進行し対応するエナミン (VII a, b) を与えることを明らかにすることができた.

すなわち ethyl 2-pyridineacetate (IVa) と Vilsmeier 試薬とを反応せしめると吸湿性粘稠液体を与える. 結晶化困難であるが元素分析より ethyl α -(dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetate (Va: =CO₂Et) が推定され, NMR および IR スペクトルもこの構造を支持できる. 同様にして 2-pyridineacetonitrile (IVb; =CN), ethyl 2-quinolineacetate (VIa; =CO₂Et) および 2-quinolineacetonitrile (Vib; =CN) よりそれぞれ対応するエナミ

- 1) 第28報: T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, H. Shimomura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1889 (1969).
- 2) Location: Aobayama, Sendai.
- 3) O. Beyer, Houben-Weyl, *Methoden der Org. Chem.*, **7**, 29 (1954).
- 4) Z. Arnold, *Coll. Czech. Chem. Commn.*, **28**, 863 (1963).
- 5) S. Klutcho, H. Hansen, R. Meltzer, *J. Org. Chem.*, **30**, 3454 (1965).
- 6) Z. Arnold, *Coll. Czech. Chem. Commn.*, **25**, 1313 (1960).
- 7) D. Deohra, P. Gupta, *Ber.*, **97**, 616 (1964).
- 8) Z. Arnold, J. Zemlicka, *Coll. Czech. Chem. Commn.*, **23**, 452 (1958).

Chart 1

ンの α -(dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetonitrile (Vb; =CN), ethyl α -(dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetate (VIIa; =CO₂Et) および α -(dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetonitrile (VIIb; =CN) を得ることができた。

次にここで得られた成積体に対する ketene および diketene の反応を試みた。エナミンに対して ketene は興味ある反応を示すことが知られている。たとえば V 型のエナミン (pyridine および R の代りに alkyl あるいは aryl) に対して ketene は 4 員環付加体 (VIII 型化合物) あるいはその開環した IX 型化合物が得られるとされている。⁹⁾

著者等はまず ketene との反応を試みた。 α -シアノ体 (Vb; R=CN) については樹脂化がみられ精製可能な成積体は得られなかったが, Va より mp 105—106° の黄色結晶が得られた。元素分析値は C₁₂H₁₁O₃N を示し、通常反応⁹⁾ による成積体と考えられる VIII あるいは IX には相当しない。したがってこのものはさらに

Chart 2

9) G. Berchtold, G. Harvey, G. Wilson, *J. Org. Chem.*, **26**, 4776 (1961).

dimethylamine が脱離した閉環体, ethyl 2-oxo-2*H*-quinolizine-1-carboxylate (X) が考えられる. しかしながら, IR および NMR スペクトルは 2-オキソ体よりもその異性体の 4-オキソ体 (XII) と考えた方が最も妥当である.

すなわち IR スペクトルにおいてアミドカルボニルは 1660 cm^{-1} に示されるが, γ -ピリドン体 (一般に 1650 cm^{-1} 以下とされている¹⁰⁾) に相当する 2-オキソ体 (X) よりも α -ピリドン体 (1650 cm^{-1} 以上¹⁰⁾) に相当する 4-オキソ体 (XII) を考えるべきである. また NMR スペクトルにおいて 6 位プロトンが 9.30 ppm (CDCl_3) に現われているが, これは 4 位カルボニルの影響で低磁場 shift したものと考えるべきで XII 式の方が妥当である. 事実 2-オキソキノリチンたとえば 4-methyl-2-oxoquinolizine の IR におけるカルボニル吸収は 1629 cm^{-1} に示され, その NMR スペクトルにおいて 6 位プロトンは 7.76 ppm (CDCl_3) の通常の芳香族プロトンの位置にある.¹¹⁾

したがってこの反応経過は, 通常のエナミンの double bond に対する付加による中間体 (VIII, IX) を経たものでなく, ピリジン環内窒素が関与した Diels-Alder 的反応による 1,4-付加体 (XI) を中間体とする反応経路を考えるべきであろう.

著者等は最後に diketene との反応を検討した. Diketene とエナミンとの反応に関しては Milward¹²⁾ および

10) S. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4874.

11) 加藤鉄三, 熱海駿雄, 薬誌 87, 961 (1967).

12) B. Milward, *J. Chem. Soc.*, 1960, 26.

Hünig¹³⁾ 等の報告があり, たとえば 1-morpholinocyclohexene (XIII) より 2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochromone (XIV) が得られる. この反応はエナミンの二重結合に対して diketene が 1,4 付加したものであるが, V および VI のようなエナミンの場合は前述の ketene との反応と同じく, 環内窒素も関与した diene としての反応性も考慮すべきであり, 事実検討の結果は ketene の場合と全く同じ反応性を示した.

すなわち Va と diketene とは容易に反応して $C_{14}H_{13}O_4N$ (XV: $R=CO_2Et$) を与える. このものは Va と ethyl acetoacetate とより得られたものに全く一致する. Brannock 等¹⁴⁾ は, N,N-dimethylisobutenylamine のようなエナミンに対し, マロン酸ジエチルは活性メチレンが反応に関与し dimethylamine が脱離し, たとえば diethyl isobutylidenemalonate を与えると報告しているが, Va に対してアセト酢酸エステルもその活性メチレン位に反応が生じ XVI に移行, さらに脱エタノールして閉環したものと考えるのが最も妥当である. IR および NMR スペクトルも ethyl 3-acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XV: $R=CO_2Et$) を矛盾なく説明し, 特に 6 位プロトンの低磁場に存在している点 (9.49 ppm, $CDCl_3$), XII においてみられた所見と同一である.

XV を $NaBH_4$ で還元するとアセチル基が還元されアルコール体 (XVII) に移行した.

α -シアノ体 (Vb) の場合同じ条件では反応が進行せず原料回収に止ったが, ベンゼン中, *p*-トルエンスルホン酸を触媒に用いると反応が進行し 3-acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carbonitrile (XV: $R=CN$) に移行する. 同様にしてキノリン誘導体 (VII) よりも対応するベンゾキノリチン誘導体 (XVIII: $R=CO_2Et, CN$) を得ることができた.

以上 2 位に活性メチレンを有するピリジンおよびキノリン誘導体の Vilsmeier 反応によるエナミン合成法を開拓すると同時に, これより容易にキノリチンに移行することができた.

実 験 の 部

Ethyl α -(Dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetate (Va: $R=CO_2Et$) Dimethylformamide (以下 DMF) 8.8 g に冷却下 $POCl_3$ 12.3 g を加える. 10 min 室温に放置後再び冷却しながら ethyl 2-pyridineacetate (IVa)¹⁵⁾ 6.6 g を静かに滴下する. 滴下後 30 min 水浴にて加温し, 反応液を氷水に注ぎ, NH_3 水でアルカリ性となし $CHCl_3$ にて抽出する. $CHCl_3$ 移行分を芒硝で乾燥後濾過し, 濾液を濃縮する. 残渣を減圧蒸留し, 吸湿性の淡黄色粘稠液体を得る. bp 130—133.5° (0.01 mmHg) 収量, 4.4 g (50%). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{16}O_2N_2 \cdot H_2O$ (Va): C, 60.48; H, 7.61; N, 11.76. Found: C, 61.25; H, 7.37; N, 11.50. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1670 ($C=O$). NMR ($CDCl_3$): 1.21 ppm (3H, t, $J=7$ cps, CH_3CH_2O), 2.74 ppm (6H, s, $(CH_3)_2N$), 4.15 ppm (2H, q, $J=7$ cps, $CH_3 \cdot CH_2O$), 7.65 ppm (1H, s, $Me_2N \cdot CH=$).

α -(Dimethylaminomethylene)-2-pyridineacetonitrile (Vb: $R=CN$) 2-Pyridineacetonitrile (IVb)¹⁶⁾ 2 g と Vilsmeier 試薬 (DMF 2.2 g と $POCl_3$ 3 g より調製) と前述のように反応せしめ, アンモニアアルカリ性とし $CHCl_3$ にて抽出する. $CHCl_3$ 抽出液を濃縮し得られる結晶性物質を ether より再結晶する. 無色鱗片晶を 2 g (69%) 得る. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{11}N_3$ (Vb): C, 69.34; H, 6.40; N, 24.26. Found: C, 69.55; H, 6.50; N, 24.02. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 2200 (CN). NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.35 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 8.12 (1H, s, $Me_2N \cdot CH=$).

Ethyl α -(Dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetate (VIIa: $R=CO_2Et$) Ethyl 2-quinolineacetate (VIa)¹⁵⁾ 2.2 g と DMF 2.2 g, $POCl_3$ 3 g より調製した Vilsmeier 試薬とを前記条件で反応, 処理し, mp 121—122° の黄色柱状晶 (ether) を得る. 収量 2.2 g (82%). *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{18}O_2N_2$ (VIIa): C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 71.18; H, 6.47; N, 10.51. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1670 ($C=O$). NMR ($CDCl_3$, ppm): 1.21 (3H, t, $J=7$ cps, $CH_3 \cdot CH_2O$), 2.74 (6H, s, $N((CH_3)_2)$), 4.09 (2H, q, $J=7$ cps, $CH_3 \cdot CH_2O$), 7.56 (1H, s, $Me_2N \cdot CH=$).

α -(Dimethylaminomethylene)-2-quinolineacetonitrile (VIIb: $R=CN$) 2-Quinolineacetonitrile (VIb: $R=CN$)¹⁷⁾ 1.7 g と DMF 2.2 g, $POCl_3$ 3 g より調製した Vilsmeier 試薬とを前記の条件で反応処理し mp 88—90° の黄色柱状晶 (ether-petroleum ether), 1.8 g (81%) を得た. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{13}N_3$ (VIIb): C, 75.31; H, 5.87; N, 18.82. Found: C, 75.42; H, 5.85; N, 18.72. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 2200 (CN). NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.27 (6H, s, $N(CH_3)_2$) 8.27 (1H, s, $Me_2N \cdot CH=$).

13) S. Hünig, E. Benzig, K. Hübner, *Ber.*, **94**, 486 (1961).

14) K. Brannock, R. Burpitt, H. Davis, H. Priden, J. Thweett, *J. Org. Chem.*, **29**, 2579 (1964).

15) M.J. Weiss, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2023 (1949).

16) 板井孝信, 小倉治夫, 薬誌, **75**, 296 (1955).

17) V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, *Ann. chim. (Rome)*, **49**, 709 (1959).

18) W. Hauford, J. Sauer, "Org. Reactions," **3**, John Wiley & Sons, Inc., London, 1946, p. 132.

Ethyl 4-Oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XII: R=CO₂Et) Hauford, Sauer¹⁸⁾ にしたがって製したケテンランプ (0.26 mole/hr, 1N NaOH で定量) より発生する ketene を, IVa 1.1 g の無水 ether (10 ml) 溶液に 3 min 通じ, 氷室に 1 夜放置する. Ether を留去し残渣を再結晶 (ether) により精製を重ね, mp 105—106° の黄色結晶, 0.7 g (64%) を得た. *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₁O₃N (XII: R=CO₂Et): C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Found: C, 66.23; H, 4.89; N, 6.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1694 (ester CO), 1660 (amide CO). NMR (CDCl₃, ppm): 1.43 (3H, t, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 4.39 (2H, q, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 6.52 (1H, d, *J*=10 cps, 3-H), 7.00—7.30 (1H, m, 7-H), 7.50—7.85 (1H, m, 8-H), 8.41 (1H, d, *J*=10 cps, 2-H), 9.30 (2H, m, 6 and 9-H).

Ethyl 3-Acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XVa: R=CO₂Et) a) Va 2.2 g を diketene 1.8 g に加え, 室温に放置すると発熱して反応, 固化する.

Benzene より再結晶して mp 174—175° の淡黄色針状晶を得る. 収量, 1.5 g (80%). *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₃O₄N (XVa): C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 65.24; H, 4.94; N, 5.85. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1690 (ester CO), 1664 (amide, acetyl CO). NMR (CDCl₃, ppm): 1.43 (3H, t, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 2.80 (3H, s, CH₃·CO), 4.40 (2H, q, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 7.27—7.52 (1H, m, 7-H), 7.78—8.19 (1H, m, 8-H), 9.18 (1H, s, 2-H), 9.43 (1H, m, 9-H), 9.54 (1H, m, 6-H).

b) Va 1.1 g と ethyl acetoacetate 0.9 g の混液を油浴上 200° で 5 hr 加熱する. 放冷すると結晶が析出する. Benzene で再結晶して mp 174—175° の黄色針状晶, 0.7 g (54%) を得る. 前法で得た XVa と混融により同定.

3-Acetyl-4-oxo-4H-quinolizine-1-carbonitrile (XVb: R=CN) Vb (R=CN) 0.5 g を benzene 3 ml にとかし, diketene 0.5 g と *p*-toluenesulfonic acid の少量を加え 3 hr 水浴上還流する. 減圧濃縮し生ずる残渣を再び benzene にとかし, アルミナクロマトにより精製すると, 原料 (Vb) 回収 (0.3 g) 以外に mp 196—197° の黄色針状晶を 0.1 g (16%) 得る. *Anal.* Calcd. C₁₂H₈O₂N₂ (XVb): C, 67.92; H, 3.80; N, 13.20. Found: C, 67.38; H, 3.66; N, 13.32. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2240 (CN), 1685 (CO). NMR (CDCl₃, ppm): 2.76 (3H, s, CH₃), 7.20—7.65 (1H, m, 7-H), 8.00—8.20 (2H, m, 8 and 9-H), 8.67 (1H, s, 2-H), 9.54 (1H, m, 6-H).

Ethyl 2-Acetyl-1-oxo-1H-benzo[c]-quinolizine-4-carboxylate (XVIIIa: R=CO₂Et) VIIa (R=CO₂Et) 0.5 g を benzene 5 ml にとかし, diketene 0.3 g および少量の *p*-toluenesulfonic acid を加えて 3 hr 加熱還流する. Benzene を留去し, 残渣を石油エーテルで洗浄し, benzene より再結晶して mp 182—184° の黄色針状晶, 0.2 g (32%) を得た. *Anal.* Calcd. C₁₈H₁₅O₄N (XVIIIa): C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53. Found: C, 70.10; H, 4.91; N, 4.60. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1705 (ester), 1675 (CO). NMR (CDCl₃, ppm): 1.44 (3H, t, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 2.80 (3H, s, CH₃·CO), 2.40 (2H, q, *J*=7 cps, CH₃·CH₂O), 7.40—7.90 (4H, m, 6, 7, 8, 9-H), 8.97 (1H, s, 3-H), 8.98 (1H, m, 5-H), 9.38 (1H, m, 10-H).

2-Acetyl-1-oxo-1H-benzo[c]-quinolizine-4-carbonitrile (XVIIIb: R=CN) VIIb (R=CN) 1.5 g を benzene 5 ml にとかし, *p*-toluenesulfonic acid の少量と diketene 1.1 g を加え, 2 hr 加熱還流する. 前法とまったく同様に処理し mp 204—206° の黄色結晶, 0.5 g (28%) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₆H₁₀O₂N₂ (XVIIIb): C, 73.27; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 73.16; H, 4.05; N, 10.83. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2240 (CN), 1685 (CO). NMR (CDCl₃, ppm): 2.71 (3H, s, CH₃·CO), 7.58—8.80 (5H, m, ring H), 8.43 (1H, s, 3-H), 9.54 (1H, m, 10-H).

Ethyl 3-(α -Hydroxyethyl)-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (XVII: R=CO₂Et) XVa (R=CO₂Et) 1 g を無水 EtOH 20 ml にとかし, 氷冷下 NaBH₄ 0.3 g を加え 1 hr 攪拌する. さらに室温にて 1.5 hr 攪拌を続けた後, 減圧濃縮する. 酢酸を加え酸性となし, さらに K₂CO₃ を加え中和後 CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 移行分より得られる結晶を cyclohexane より再結晶して mp 116—118° の黄色針状晶, 0.7 g (67%) を得た. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₅O₄N (XVII: R=CO₂Et): C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. Found: C, 64.52; H, 5.98; N, 5.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3339 (OH), 1690 (ester CO), 1640 (amide CO). NMR (CDCl₃, ppm): 1.42 (3H, d, CH₃), 3.88 (1H, b, OH), 5.13 (1H, m, CH₃·CH(OH)-). NMR (CDCl₃-D₂O, ppm): 1.35 (3H, d, CH₃), 5.05 (1H, q, CH₃·CH(OH)).

謝辞 本研究費の 1 部は文部省科学研究費によるものである. また元素分析, NMR 測定を担当された本学薬学科中央分析室の佐藤綾子, 横山智恵子, 只野優子の諸氏に併せて厚く感謝する.