Quinolizine 誘導体の研究 (第 4 報¹⁾) 3-Cyano-4H-quinolizin-4-one 類の反応 その 2^{1b)}

小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子
長崎大学薬学部²⁾

Studies on Quinolizine Derivatives. IV.¹⁾ Reaction of 3-Cyano-4H-quinolizin-4-ones. (2)^{1b)}

GORO KOBAYASHI, YOSHIRO MATSUDA and REIKO NATSUKI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University²⁾

(Received February 17, 1971)

Reaction of 3-cyano-2-methylthio-4H-quinolizin-4-ones (I) with active methylene compounds afforded compounds (II) in which the methylthio group and active methylene were exchanged. Reduction of ethyl 2-amino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylates (V) with sodium borohydride was found to produce ethyl 2-amino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylates (VII).

先に、著者らは、2-pyridineacetonitrile 類より合成した 2-methylthio-3-cyano-4H-quinolizin-4-one (I) 類を、*dl*-allomatridine の合成の際の出発原料とするとともに、その反応について、アミン類との交換反応、濃硫酸による分解反応、酸化白金による還元反応、オルトギ酸エステルとの反応を検討した。今回、さらに I の反応性を吟味する一環として、化合物 I のメチルチオ基と活性メチレン化合物との交換反応、さらに、I の NaBH₄ による環元反応を検討したので報告する。

2-Methylthio-3-cyano-4H-quinolizin-4-one 類 (I) と活性メチレン化合物との反応

Chart 1 に示すように、Ia, b に、K₂CO₃ 存在下、abs. dimethylsulfoxide (DMSO) 中、活性メチレン化合物 (ニトロメタン、アセト酢酸エチル、ベンジルシアニッド、メチルマロネート) を室温で作用させると、おのおの好収量で、メチルチオ基と活性メチレンとの置換生成物 (IIa-h) を与える。また、このメチルチオ基は水酸基になりやすく、この反応を含水 DMSO 中に行なうと化合物 III を得た (Chart 1, Table I 参照)。

ついで、ここに得られた化合物 IIa のニトロ基を還元すべく、種々の反応を試みたが、ラネーニッケルまたはパラジウムコーレを触媒に用い、エタノール中接触還元を行なった際に、ニトロ基が脱離した ethyl 2-methyl-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (IV) を与えるということを明らかにできたのみである (Chart 2 参照)。

Ethyl 2-Amino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate の NaBH₄ による還元反応

先に、ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (Va) を酢酸溶媒中、酸化白金触媒で接触還元を行なうと、2 mole の水素を吸収した ethyl 2-benzyl amino-3-cyano-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VI) を与え、つぎに VI をエタノール中、酸化白金を用いて、接触還元を行ない、ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VIIa) を得たことを報告した^{1b)}。今回、quinolizine 核の還元、NaBH₄ を用いて検討した結果、V に D.M.F 中、室温にて NaBH₄ を作用させると、2 mole の水素が反応した VI に、また、V にエタノールまたは T.H.F. 中、室温にて

1) 今回、表題を次の様に統一する。a) 第 1 報：小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 松永詔太郎, 薬誌, 89, 203 (1969). α -Bismethylthiomethylene-2-pyridineacetonitrile 類の合成とその反応; b) 第 2 報：小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 松永詔太郎, 薬誌, 90, 127 (1970). 3-Cyano-4H-quinolizin-4-one 類の反応; c) 第 3 報：G. Kobayashi, S. Furukawa, Y. Matsuda, R. Natsuki, S. Matsunaga, A New Synthesis of *dl*-Allomatridine, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 18, 124 (1970).

2) Location: Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.

NaBH_4 を作用させることにより、一挙に、3 mole の水素が反応して VII を与えることを明らかにすることができた。この還元反応は、化合物 V の 2 位の置換基が amino 基である場合も同様に生じることがわかった (Chart 3 参照)。 NaBH_4 による還元の際の溶媒効果については、興味あると思うが、詳細な吟味はしていない。

実験の部

2-Methylthio-3-cyano-4H-quinolizin-4-one 類 (I) と活性メチレン化合物との反応 (IIa—h) I (1 mole) と活性メチレン化合物 (2 mole) を、2 mole の K_2CO_3 存在下に abs. DMSO 中、室温にて 3—8 hr 攪拌する。その後、反応液を氷水に注ぎ析出する結晶を吸引濾取。MeOH または acetone より再結晶する (Table I 参照)。

Ethyl 2-Hydroxy-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (III) I (1 mole) と活性メチレン化合物 (ニトロメタン、メチルマロネートの場合) (2 mole) を K_2CO_3 存在下、含水 DMSO 中、沸騰水浴上、3 hr 加温する。その後、反応液を氷水に注ぎ、10% HCl にて酸性とし、 CHCl_3 抽出、 CHCl_3 層を、芒硝にて乾燥後、溶媒留去、残渣を CHCl_3 に溶かしてアルミナクロマトグラフィーにかける。 CHCl_3 留出物は、化合物 IIa, IIe と同一である。次の留出溶媒 MeOH において化合物 III を得る。MeOH より再結晶する (Table I 参照)。

Ethyl 2-Methyl-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (IV) a) IIa 0.4 g を Ra-Ni 5 ml と EtOH 中、 H_2 導入の下に接触還元を行なう。15 分間で、約 60 ml の H_2 を吸収し、その後変化なし。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を MeOH より再結晶。融点 147° 、収量 70%。

b) IIa 0.3 g と Pd-C 0.3 g を EtOH 中、 H_2 導入の下に接触還元を行なう。 H_2 の吸収を完結させるため 2 日間水素導入の下に攪拌する。その後 a) と同様に処理する。収量 60%。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93 Found: C, 65.87; H, 5.04; N, 10.92. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{CN} 2200; ν_{CO} 1690, 1660. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

TABLE I

	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						NMR ^{a)} (ppm)	IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\max}$ m μ (log ϵ)
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
II a	159—160	85	55.81	3.68	13.95	55.58	3.84	13.00	-CH ₂ NO ₂ 5.91(s)	$\nu_{C=O}$ 1670 1710 ν_{CN} 2225	270(4.14) 415(4.34)
II b	148—149	80	61.61	4.90	7.56	61.77	4.86	7.32	C-CH ₃ 1.9(s) OH 13.1(s)	ν_{CO} 1660 1705 ν_{CN} 2200 ν_{OH} 3400	262(4.28) 410(4.36)
II c	204	75	60.17	3.86	12.39	60.14	3.84	11.78	OCH ₃ 3.9(s) -CH< 5.4(s)	ν_{CO} 1675 1700 1740 ν_{CN} 2190	354(4.25) 415(4.23)
II d	179—180	75	70.58	4.23	11.76	70.45	4.26	11.05	-CH< 5.93(s)	ν_{CO} 1670 1720 ν_{CN} 2215	270(4.27) ^{b)} 415(4.46)
II e	140—141	80	58.06	4.33	7.52	57.88	4.47	7.30	2-OCH ₃ 3.8(s) -CH< 5.26(s)	ν_{CO} 1670 1705 1730 1745 ν_{CN} 2220	269(4.17) 415(4.36)
II f	158—160	80	63.15	4.05	13.00	63.34	4.45	12.80	-CH ₃ 1.36(t) -CH ₂ - 4.45(q) C-CH ₃ 2.2(s) OH 13.58(s)	ν_{CO} 1650 1685 ν_{CN} 2213 ν_{OH} 3480	271(4.38) 310(4.20)
II g	194—195	70	73.54	3.22	18.06	72.83	3.40	17.24	-CH< 6.15(s)	ν_{CO} 1675 ν_{CN} 2210	261(4.30) 270(4.34) 352(4.06) 410(4.39)
II h	252	80	59.08	3.41	12.92	59.13	3.45	12.39	2-OCH ₃ 4.06(s) -CH< 5.64(s)	ν_{CO} 1670 1750 ν_{CN} 2215	262(4.26) 270(4.27) 350(4.02) 410(4.37)
III	176—177	40	60.46	3.90	10.85	60.28	3.97	9.95	OH 13.8(s)	ν_{CO} 1680 ν_{CN} 2220 ν_{OH} 3235	276(4.30) 380(4.09)

a) TFAA: IIa, g, h CDCl₃; IIb, c, d, e, f, III

b) shoulder

m μ (log ϵ): 262 (4.11), 270 (4.11), 345 (3.72), 405 (4.18). NMR (CDCl₃) ppm: 1.43 (3H, triplet, -CH₃), 2.65 (3H, singlet, -CH₃), 4.45 (2H, quartet, -CH₂-), 7.2—8.1 (3H, multiplet, 6.7.8. aromatic proton), 9.2—9.4 (1H, multiplet, 5. aromatic proton).

Ethyl 2-Benzylamino-3-cyano-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VIa) Va 0.1 g と NaBH₄ 0.1 g を D.M.F 中, 5 hr, 室温にて攪拌する. その後, 反応液を氷水に注ぎ, CHCl₃ にて抽出する. CHCl₃ 層を, 芒硝にて乾燥し, 溶媒留去, 残渣を MeOH より再結晶する. 融点 129—130°. ^{1b)} 収量 60%.

Ethyl 2-Benzylamino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VIIa) Va 0.1 g と NaBH₄ 0.1 g を EtOH 中, 5 hr 室温にて攪拌し, その後, 反応液に氷水を注ぎ, 酢酸 α 性として減圧留去. 残渣に水を加え, Na₂CO₃ アルカリ性として, CHCl₃ 抽出. CHCl₃ 層を芒硝にて乾燥し, 溶媒留去. 残渣を MeOH より再結晶する. 融点 162—164°. ^{1b)} 収量 60%.

Ethyl 2-Amino-3-cyano-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VIb) Vb 0.2 g と NaBH₄ 0.2 g を D.M.F 中, 5 hr, 室温にて攪拌し, その後, 反応液を氷水に注ぎ, CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 層を芒硝にて乾燥し, 溶媒留去, 残渣, MeOH より再結晶する. 融点 227—228°. 収量 60%. Anal. Calcd. C₁₃H₁₅O₃N₃: C, 59.76; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 59.62; H, 5.85; N, 15.66. IR (KBr) cm⁻¹: ν_{N-H} 3400; ν_{CH} 2215; ν_{CO} 1727. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ m μ (log ϵ): 233 (4.39), 300 (3.77). NMR ppm (CF₃COOH): 1.4 (3H, triplet, -CH₃-), 1.7—2.8 (6H, multiplet, -CH₂-), 3.8—4.3 (2H, multiplet, -CH₂-), 4.4 (2H, quartet, -CH₂-), 6.8—7.2 (2H, multiplet, NH₂).

Ethyl 2-Amino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VIIb) Vb 0.2 g と NaBH_4 0.2 g を EtOH または, T.H.F 中, 室温にて, 5 hr 攪拌, その後, 反応液を氷水に注ぎ, CHCl_3 抽出, CHCl_3 層, 芒硝にて乾燥し, 溶媒留去, 残渣 MeOH より再結晶する. 融点 $203\text{--}204^\circ$. 収量 60%. *Anal.* Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 59.30; H, 6.51; N, 15.96. Found: C, 59.02; H, 6.51; N, 15.31. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3400; ν_{CN} 2215; ν_{CO} 1720. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$): 235 (—), 295 (—). NMR ppm (CF_3COOH): 1.6—4.4 (15H, multiplet, $-\text{CH}_2-$, $\equiv\text{CH}$), 6.7—7.2 (2H, multiplet, NH_2).

謝辞 終りに, 元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV スペクトルの測定をされた大渡、優氏, NMR スペクトルの測定をされた太田和子氏に感謝の意を表します.