複素環式化合物の合成研究 (第 476 報¹⁾) Camptothecin 関連化合物の合成研究
(第 4 報²⁾) 8-Cyano-7-ethoxycarbonyl-9,11-dihydro-9,11-dioxo-
indolizino[1,2-*b*]quinoline の合成

東北大学薬学部³⁾・

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CDLXXVI.¹⁾ Syntheses of Camptothecin and Related Compounds. IV.²⁾ A Synthesis of 8-Cyano-7-ethoxycarbonyl-9,11-dihydro-9,11-dioxoindolizino[1,2-*b*]quinoline

TETSUJI KAMETANI, SEIICHI TAKANO, HIROFUMI TERASAWA, and HIROMITSU TAKEDA
Pharmaceutical Institute, Tohoku University³⁾

(Received December 1, 1971)

In order to obtain 2,6-dicyano-7-ethoxycarbonyl-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine as an intermediate for the synthesis of camptothecin, Michael condensation of methyl 3-cyano-4-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-oxopyridine-6-carboxylate (V) with acrylonitrile was carried out but failed to afford the objective substance. A similar condensation of V with *t*-butyl acrylate also resulted in failure. Ethyl 5-cyano-4-ethoxycarbonyl-5-oxo-1,6-dihydro-2-pyridine glyoxylate (VIII) was synthesized by the reaction of 3-cyano-4-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-oxopyridine-6-carboxylic acid chloride with ethyl *t*-butylmalonate. Although cyclization of VIII to ethyl 6-cyano-1,2,3,5-tetrahydro-1,3,5-trioxo-7-indolizine carboxylate (IX) was unsuccessful, Friedländer reaction of VIII with 2-aminobenzaldehyde gave the expected 8-cyano-7-ethoxycarbonyl-9,11-dihydro-9,11-dioxoindolizino[1,2-*b*]quinoline (X) in one step.

Camptothecin (I) は中国原産の植物 *Camptotheca accuminata* の心材より単離されたアルカロイドであり、白血病や直腸癌などに有効な化合物として知られている。Camptothecin の化学構造は 1966 年 Wall ら⁴⁾ により I 式のように提出されており、数多くの研究者によりその合成研究が進められて来たが、最近 Stork らによりその全合成がなされた。⁵⁾

先に著者らはE環を持たない母核の合成に成功しているが、今回 camptothecin そのものの合成を目的とし、まず Rateb らの方法⁶⁾ に従い合成した 2-styrylpyridone 体 (II) をクロロホルム-メタノール-水の混合溶媒中オゾン酸化に付した所、カルボン酸 (III) を mp 247° (文献⁶⁾ mp 237°) の淡黄色針状晶として得ることが出来た。

Chart 1

- 1) 第475報 ; T. Kametani, Y. Satoh, K. Fukumoto, *J. C. S. Perkin I*, 印刷中
- 2) 第 3 報 : 亀谷哲治, 高野誠一, 武田裕光, 藥誌, **92**, 743 (1972).
- 3) Location: *Aobayama, Sendai*.
- 4) M. E. Wall, M. C Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. Mephail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888 (1966).
- 5) G. Stork, A. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4074 (1971).
- 6) L. Rateb, G. Soliman, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1430.

これをチオニクロライドと加熱還流して酸クロリド (IV) とした後、クロロホルム中無水メタノールを作用させてメチルエステル体 (V) を得た。

つぎに bicyclic 体 (VI) の合成を目的とし、まずメチルエステル体 (V) をジメチルホルムアミド中炭酸ナトリウムの存在下 acrylonitrile と加熱攪拌したところ目的とする VI は得られず、樹脂状物質のみが得られた。また炭酸ナトリウムの代わりに Triton B を用いてジオキサン中同一の反応を試みたが、目的物 VI は得られなかった。さらに acrylonitrile の代わりに *t*-butyl acrylate を用い同様な反応を試みたが、期待された cyclic β -ketoester 体 (VII) は得られなかった。

そこで前述の合成方法を断念し、次の方法で合成を検討した。1944年 Breslow ら⁷⁾ は次のような β -ketoester 体の合成法を報告している。すなわち diethyl malonate より ethyl *t*-butylmalonate を合成し、これとマグネシウムエトキサイドとを反応させてマグネシウム誘導体とし、これに酸クロリドを加熱下反応させ β -ketoester 体を得ている。

著者らは本法⁷⁾ に従い、先に合成した酸クロリド (IV) をテトラヒドロフランに溶かし、加熱攪拌下マグネシウムエトキサイドおよび ethyl *t*-butylmalonate のテトラヒドロフラン溶液中に滴下し、一時間還流後エーテル抽出しエタノールより再結晶したところ、 β -ketoester 体 (VIII) を mp 153—154° の淡黄色針状晶として約 40% の収率で得ることが出来た。この β -ketoester 体 (VIII) より bicyclic 体 (IX) に導くため、イソキノリン中加熱したが原料回収に終わった。

Chart 2

そこで初めにキノリン骨格を形成させてから合成する方法を検討するため、まず β -keto ester 体 (VIII) を Friedländer 反応に付した。Friedländer 反応の条件としては、数多くの報告がなされているが、山田らの方法を応用した。⁸⁾ すなわち 2-aminobenzaldehyde と ethyl acetate の Friedländer 反応の際に Amberlite IRA-400 を用い、ethyl 2-methylquinoline-3-carboxylate を好収率で得ている。そこで本法に従い β -ketoester 体 (VIII) と 2-aminobenzaldehyde の Friedländer 反応を試みた。 β -Ketoester 体 (VIII) と 2-aminobenzaldehyde をエタノール中 Amberlite IRA-400 と共に一晩攪拌下に加熱還流し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、約 10% の収率で mp 147—148° の黄色粉末 (VIII) を得た。本化合物 (VIII) は赤外線吸収 (IR) スペクトルで 2200 cm^{-1} にニトリル ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1735 cm^{-1} にエステルカルボニル ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} にイミドカルボニル ($\text{C}=\text{O}$) の吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルではパラフィン型エチル基が 1.45 ppm と 4.45 ppm にそれぞれ triplet (3H) と quartet (2H) ($J=7.5\text{--}8.0\text{ Hz}$) として認められ、また芳香核プロトンと考えられる multiplet (5H) のシグナルが 7.20—8.50 ppm に存在し、8.75 ppm にキノリン骨格の 4 位のプロトンと考えられる singlet (1H) のシグナルを示し、また Mass スペクトルで m/e 345 に分子イオンピークが見られること、および元素分析値より

Chart 3

7) D. S. Breslow, E. Baumgarten, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1286 (1944).

8) S. Yamada, I. Chibata, *Pharm. Bull. (Japan)*, **3**, 21 (1955).

tetracyclic 体 (X) であると結論した。

以上 camptothecin の A, B, C, D 環母核を有し、さらに環合成のための足場を持つ化合物 (X) が得られたので、現在化合物 (X) の 11 位の carbonyl 基の還元と E 環の合成を検討中である。

実験の部⁹⁾

Methyl 3-Cyano-4-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-oxopyridine-6-carboxylate (V) 3-Cyano-4-ethoxycarbonyl-1, 2-dihydro-2-oxopyridine-6-carboxylic acid (III)⁹⁾ 1 g を SOCl_2 20 ml 中 3 hr 加熱還流し、 SOCl_2 を留去後残渣を CHCl_3 50 ml にとかし一度汙過し、さらに溶媒を留去しカルボン酸クロリド (IV) を得る。これを再び CHCl_3 にとかし、無水メタノールと混合、室温で一夜放置する。溶媒を留去して得られる固型物を EtOH より再結晶し (V) を mp 200—203° の黄色針状晶として得。収量 0.9 g (85%)。IR cm^{-1} (KBr): 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1730 (COOR), 1650 ($>\text{NCO}$)。NMR (in $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H, CH_3O), 4.40 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J=7\text{Hz}$), 7.45 (s, 1H, aromatic proton)。Mass Spectrum m/e : 250. Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 52.80; H, 4.03; N, 11.20. Found: C, 52.53; H, 3.88; N, 11.01.

Ethyl 5-Cyano-4-ethoxycarbonyl-1,6-dihydro-5-oxopyridine-2-glyoxylate (VIII) $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 450 mg を無水 THF 20 ml に懸濁した溶液に、ethyl *t*-butylmalonate 750 mg を加え、45 min 攪拌下加熱還流する。大部分の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ が溶解、白濁色になった溶液に上記のカルボン酸クロリド (IV) 1 g を無水 THF 25 ml に溶かした溶液を加え加熱攪拌下滴下する。滴下後さらに 1 hr 攪拌下加熱還流してから、冷却し水 25 ml を加える。この溶液を 10% HCl で酸性にした後、ether 抽出し溶媒を留去、得られる固型物を EtOH により再結晶し、mp 153—154° の淡黄色針状晶として VIII 400 mg (33%) を得。IR cm^{-1} (KBr): 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1735 (COOR), 1660 ($>\text{NCO}$)。NMR (in CDCl_3) δ : 1.50 (t, 6H, CH_3CH_2 , $J=7.5\text{--}8\text{Hz}$), 4.52 (q, 4H, CH_2CH_3 , $J=7.5\text{--}8\text{Hz}$), 7.47 (s, 1H, aromatic proton)。Mass Spectrum m/e : 306. Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 54.90; H, 4.61; N, 9.15. Found: C, 54.56; H, 4.54; N, 9.39.

8-Cyano-7-ethoxycarbonyl-9,11-dihydro-9,11-dioxindolizino [1,2-*b*]quinoline (X) 上記 ethyl 5-cyano-4-ethoxycarbonyl-1,6-dihydro-5-oxopyridine-2-glyoxylate (VIII) 100 mg と 2-aminobenzaldehyde 40 mg を EtOH 10 ml にとかし、これに Amberlite IRA-400 を 0.5 ml 加え、この溶液を攪拌下一晩加熱還流する。この溶液を汉過して Amberlite を除去した後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付す、 CHCl_3 溶出部分より黄色溶出液を得る。溶媒を留去し残留した固型物を EtOH より再結晶して X を mp 147—148° の黄色粉末として得。収量 12 mg (10%)。IR cm^{-1} (KBr): 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1725 (COOR), 1650 ($>\text{NCO}$)。NMR (in CDCl_3) δ : 1.45 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.5\text{--}8\text{Hz}$), 4.45 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J=7.5\text{--}8\text{Hz}$), 7.2—8.5 (m, 5H, aromatic proton), 8.75 (s, 1H, aromatic proton)。Mass Spectrum m/e : 345. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$: C, 66.08; H, 3.21; N, 12.17. Found: C, 65.82; H, 3.61; N, 12.35.

謝辞 終わりにのぞみ元素分析をしていただいた東北大学薬学部薬品製造学教室 河上綾子嬢、吉田知愛子嬢ならびに NMR を測定して頂いた氏家愛子嬢、Mass スペクトルを測定して頂いた大内利充氏に深謝します。

9) 融点は未補正、NMR スペクトルは Hitachi-R20 を用い、テトラメチルシランを内部規準とし、ケミカルシフトは ppm 値で示した。