Quinoxaline 誘導体に関する研究 (第 18 報¹⁾) 2-Quinoxalinecarbonitrile 4-Oxide とケトンとの反応について

林 英作, 鈴木紳一
静岡薬科大学²⁾

Quinoxalines. XVIII.¹⁾ On the Reaction of 2-Quinoxalinecarbonitrile 4-Oxide with Ketones

EISAKU HAYASHI and SHIN-ICHI SUZUKI
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received December 12, 1973)

Application of ketone to 2-quinoxalinecarbonitrile 4-oxide (I) in benzene, in the presence of sodium amide, results in the substitution of -CN group of I with ketone carbanion and rearrangement of the oxygen in N→O group to the adjacent ring-carbon to form 3-substituted 2(1*H*)-quinoxalinone derivative. This was found to be true in the case of acetophenone (IIa), propiophenone (IIb), cyclohexanone (IIc), acetone (IIId), and diethyl ketone (IIe). For example, the reaction of I with IIa gave 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa). In the case of methyl ethyl ketone (IIIf), two kinds of a product was obtained, 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIIf) and 3-ethyl-2(1*H*)-quinoxalinone (IV), which was probably formed *via* 3-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIIf'). Reaction of I with methyl propyl ketone (IIIg) afforded 1-(IIIg) and 3-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIg'), but the reaction with methyl isopropyl ketone (IIh) gave only one product, 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIh). In both these cases, 2-quinoxalinecarboxamide 4-oxide (V) was formed as a by-product.

2-Quinoxalinecarbonitrile 4-oxide (I) と ketone carbanion との反応を試みるに先立ち、すでに報告した 2-quinoxalinecarbonitrile (A),¹⁾ 2-alkylquinoxaline 4-oxide (B),³⁾ 2-alkoxyquinoxaline 4-oxide (C)³⁾ および 2-chloroquinoxaline 4-oxide (D)⁴⁾ に対する同様の反応の結果を振り返る。ケトンとして acetophenone (IIa) を用い、ベンゼン中でナトリウムアミドの存在下で行なった反応の結果を比較すると、A からは A₁ と A₂ とが生成し、B からは B₁ と B₂, C からは C₁ と C₂, D からは D₁ と D₂ とが生成している (Chart 1).

以上のデータをもとにして I についての反応の結果を予測すると、A の場合のように carbanion が -CN 基の結合する 2 位の環炭素を求核的に攻撃して置換反応が行なわれれば I₁ が生成し、-CN 基の炭素を攻撃すれば A₂ に対応する I₂ の生成が期待される。また D₁ の生成の場合のように N→O 基の酸素の転位が同時に行なわれれば I₃, I₄ の生成が考えられる。また carbanion が N→O 基の α 位、すなわち 3 位の環炭素を求核的に攻撃して N→O 基の酸素が伴えば B₁, C₁ に対応する I₅ の生成が、脱酸素されることがなければ B₂, C₂ に対応する I₆ の生成が考えられる。そのほか D₂ に対応する furo[2,3-*b*]quinoxaline 誘導体 (I₇) の生成も可能である (Chart 2).

以上のような予測のもとにケトンとして acetophenone (IIa), propiophenone (IIb), cyclohexanone (IIc), acetone (IIId), diethyl ketone (IIe), methyl ethyl ketone (IIIf), methyl propyl ketone (IIg) および methyl isopropyl ketone (IIh) を用いて、ベンゼン中ナトリウムアミドの存在下で I との反応を試みた結果、生成物は I₃ に対応するものがいずれの場合にも得られ、D の場合と同様な結果が得られた。すなわち IIa から 2-(3,4-

1) 第 17 報: 林 英作, 鈴木紳一, 薬誌, 93, 881 (1973).

2) Location: 2-2-1, Oshika, Shizuoka-shi, 422, Japan.

3) 飯島千穂子, 林 英作, 薬誌, 91, 721 (1971).

4) 飯島千穂子, 林 英作, 薬誌, 92, 736 (1972).

dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa), IIb からは 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)propio-phenone (IIIb), IIc からは 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)cyclohexanone (IIIc), IId からは 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-propanone (IIId), IIE からは 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-3-pentanone (IIIe) が得られる。また IIf からは 2 種の生成物, 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIf) と 3-ethyl-2(1H)-quinoxalinone (IV) が得られる。IV は 3-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIIf) を経て生成したものと考えられ, D の場合には同様の反応で IIIf, IIIf' が得られている。また IIg からは 1-および 3-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIg, IIIg') の 2 種の生成物が得られるが, IIh からは 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIh) の 1 種のものが得られることは D の場合と類似の結果である。以上のほかにいずれの場合にも 2-quinoxalinecarboxamide 4-oxide (V) は副生する (Chart 3)。

実 験 の 部

2-Quinoxalinecarbonitrile 4-Oxide (I)⁵⁾ 2-Quinoxalinecarbonitrile 500 mg より I 420 mg (76%) を得る。ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 162—163°。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 2246 ($\text{C}\equiv\text{N}$)。

I と Acetophenone (IIa) との反応 I 500 mg, IIa 500 mg をベンゼン 20 ml に溶し, NaNH_2 1000 mg を加えて, 攪拌下に 6 hr 加熱還流。冷後氷水 20 ml 中に注ぎ, ベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離。A は水洗, Na_2SO_4 留去, 残渣はシリカカラムを通して精製し, I 70 mg (14%) を回収する外, 2-Quinoxalinecarboxamide 4-oxide (V) を得る。MeOH から再結晶。無色リン片状結晶。mp 232—233°。⁵⁾ 収量 44 mg (8%)。B は AcOH で中和し析出した結晶を浮取, 水洗, MeOH から再結晶。黄色針状結晶。mp 262—263°。2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)acetophenone (IIIa)⁴⁾ と一致する。収量 271 mg (34%)。

I と Propiophenone (IIb) との反応 I 500 mg, IIb 500 mg を用い IIa の場合と同様に反応を行ない処理 V 20 mg (4%) を得るとともに 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)propiophenone (IIIb)⁴⁾ を得る。MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp 212—213°。収量 561 mg (69%)。

I と Cyclohexanone (IIc) との反応 I 500 mg, IIc 500 mg をベンゼン 20 ml に溶し, NaNH_2 1000 mg を加えて 3 hr 加熱還流。以下 IIa の場合と同様に処理して A と B とを分離。A からは I 11 mg (2%) を回収する外, V 24 mg (4%) を得る。B は AcOH で中和, CHCl_3 で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 留去, 残渣は EtOH から再結晶。無色針状結晶。mp 230—231°。2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)cyclohexanone (IIIc)⁴⁾ を得る。収量 432 mg (61%)。

I と Acetone (IId) との反応 I 500 mg, IId 1000 mg をベンゼン 20 ml に溶し, NaNH_2 1000 mg を加えて 50—60° で 7 hr 攪拌。以下 IIa の場合と同様に処理して A と B とを分離。A からは I 106 mg (21%) を回収する外, V 50 mg (9%) を得る。B からは 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-propanone (IIId)⁴⁾ を得る。MeOH から再結晶。黄色針状結晶。mp 260—261° (decomp.)。収量 178 mg (30%)。

I と Diethyl Ketone (IIE) との反応 I 500 mg, IIE 500 mg をベンゼン 20 ml に溶し, NaNH_2 1000 mg を加え攪拌下に 2 hr 加熱還流。以下 IIa の場合と同様に処理して A と B とを分離。A からは V 27 mg (5%) を得る。B からは 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-3-pentanone (IIIe)⁴⁾ を得る。ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 192—193°。収量 302 mg (45%)。

I と Methyl Ethyl Ketone (IIf) との反応 I 250 mg, IIf 400 mg をベンゼン 15 ml に溶し, NaNH_2 300 mg を加え攪拌下に 2 hr 加熱還流。以下 IIa の場合と同様に処理して A と B とを分離。A からは V 11 mg (4%) を得る。B から得られた結晶はシリカカラムを通して精製。3-Ethyl-2(1H)-quinoxalinone (IV)⁶⁾ がさきに, ついで 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-butanone (IIIf)⁴⁾ が溶出される。IV はベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 197—198°。収量 142 mg (56%)。IIIf は MeOH から再結晶, 黄色針状結晶。mp 241—242°。収量 51 mg (16%)。

I と Methyl Propyl Ketone (IIg) との反応 I 250 mg, IIg 400 mg をベンゼン 15 ml に溶し, NaNH_2 300 mg を加えて攪拌下に 2 hr 加熱還流。以下前同様に処理して A と B とを分離。A からは V 25 mg (10%) を得る。B から得られた結晶はシリカカラムを通して精製。3-(3,4-Dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIg)⁴⁾ がさきに, ついで 1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-2-pentanone (IIIg')⁴⁾ が溶出される。IIIg' はベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 181—182°。収量 64 mg (19%)。IIIg は MeOH から再結晶。黄色針状結晶。mp 218—219°。収量 200 mg (60%)。

I と Methyl Isopropyl Ketone (IIh) との反応 I 250 mg, IIh 400 mg をベンゼン 15 ml に溶し, NaNH_2 300 mg を加えて攪拌下に 2 hr 加熱還流。以下前同様に処理して A と B とを分離。A からは V 51 mg (19%)

5) 林 英作, 飯島千穂子, 長沢陽子, 薬誌, **84**, 177 (1964)。

6) R. Pohloudek-Fabini, E. Papke, *Pharmazie*, **18**, 273 (1963) [*C.A.*, **59**, 8742 (1963)]。

を得る。Bからは1-(3,4-dihydro-3-oxo-2-quinoxaliny)-3-methyl-2-butanone (IIIh)⁴⁾を得る。ベンゼン-MeOHから再結晶。黄色針状結晶。mp 226—227°。収量 105 mg (31%)。

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 45, 46, 47 年度厚生省がん研究助成金および昭和 46, 47 年度文部省科学研究費によった。感謝する。

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
94 (7) 881—884 (1974)

UDC 547.91.02 : 581.192

山紫苑の揮発性成分について¹⁾

岡崎三代(旧姓 飯島), 石崎義明, 棚橋善昭, 廣田 洋, 高橋武美
東京大学理学部化学教室²⁾

Volatile Components of "San-shion"¹⁾

MITSUYO OKAZAKI (née IJIMA), YOSHIAKI ISHIZAKI, YOSHIAKI TANAHASHI
HIROSHI HIROTA, and TAKEYOSHI TAKAHASHI

Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo³⁾

(Received December 27, 1973)

From the roots of "San-shion" (*Ligularia* species), five volatile components (LA—LE) have been isolated. LA, LC, LD, and LE were found to be identical with cyperene, liguloxide, *p*-cymene, and limonene, respectively. The identity of LB ($C_{15}H_{26}O$), a tricyclic sesquiterpene ether, with ogarukaya-ether A has recently been shown by Fujita, *et al.*

山紫苑は中薬志³⁾によれば、キク科 *Ligularia* 属植物の *L. sibirica* Cass. または *L. Hodgsoni* Hook. var. *sutchuanensis* (FRANCH.) HENRY であると推定されるが、そのいずれであるかはいまだ確認されていない。^{3,4)} 紫苑 *Aster tataricus* L. の根の成分の1つである shionone⁵⁾ の構造研究中、紫苑の根と外見上非常に類似した山紫苑の根⁴⁾ を漢薬商を通じてたまたま入手したが、後者は shionone を含まず furanologularenone⁴⁾ および ligularenolide⁶⁾ を含むことが判明した。Furanologularenone および ligularenolide の構造研究についてはすでに報告した。^{4,6)} 本報では山紫苑のその他の成分について報告する。

山紫苑の根をベンゼンで抽出した。そのガスクロマトグラムを Fig. 1 に示す。抽出物について分離を行ない LA, LB, LC, LD, LE の5種の成分を得た。

LA は分子式 $C_{15}H_{24}$ を有し1モルの過安息香酸を消費する。LA をオゾン酸化して得られる diketone ($C_{15}H_{24}O_2$) は、ヒキノらが deoxocyperotundone のオゾン酸化によってえた diketone (II)⁷⁾ と一致し、また LA と cyperene のスペクトルデータ⁸⁾ はよく一致するので、LA は cyperene (I) であることが示された。

1) 第12回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、浜松、1968年10月発表。

2) Location: 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) 中国医学科学院薬物研究所(編), "中薬志, 第一冊," 人民衛生出版社, 北京, 1961, p. 387.

4) F. Patil, J.M. Lehn, G. Ourisson, Y. Tanahashi, T. Takahashi, *Bull. Soc. Chim. France*, **1965**, 3085; F. Patil, G. Ourisson, Y. Tanahashi, M. Wada, T. Takahashi, *Bull. Soc. Chim. France*, **1968**, 1047.

5) 高橋三雄, 上碓和輔, 石正成一, 宮村和子, 薬誌, **79**, 1281 (1959); Y. Moriyama, Y. Tanahashi, T. Takahashi, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France*, **1968**, 2890; T. Tsuyuki, T. Hoshino, M. Ito, T. Takahashi, *Bull. Soc. Chim. France*, **1968**, 2895, およびその引用文献。

6) Y. Tanahashi, Y. Ishizaki, T. Takahashi, K. Tori, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3739; Y. Ishizaki, Y. Tanahashi, T. Takahashi, K. Tori, *Tetrahedron*, **26**, 5387 (1970).

7) H. Hikino, K. Aota, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 890 (1966).

8) B. Trivedi, O. Motl, J. Smoliková, F. Šorm, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1197.