Quinoxaline 誘導体に関する研究 (第 19 報¹⁾) ジメチルスルホキシド
中でのシアン化カリウムの存在下における 2-(Methylsulfonyl)-
quinoxaline とケトンとの反応について

林 英作, 宇都宮暁子
静岡薬科大学²⁾

Quinoxalines. XIX.¹⁾ On the Reaction of 2-(Methylsulfonyl)quinoxaline with
Ketone in Dimethyl Sulfoxide in the Presence of Potassium Cyanide

EISAKU HAYASHI and AKIKO UTSUNOMIYA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received September 13, 1974)

Reaction of 2-(methylsulfonyl)quinoxaline (I) and acetophenone (IIIa) in dimethyl sulfoxide, in the presence of potassium cyanide, at 100° results in the formation of 2-phenylfuro[2,3-*b*]quinoxaline (VIa) accompanying 2-quinoxalinecarbonitrile (IV) and 2,3-quinoxalinedicarbonitrile (V). In order to examine the process of formation of VIa, the same reaction was carried out with IV or V in place of I, and VIa was formed in either case, as well as by the application of potassium cyanide to 2-(2-quinoxaliny)-acetophenone (VIIa). Therefore, formation of VIa cannot be concluded as a single process. The use of propiophenone (IIIb) as the ketone gave 3-methyl-2-phenylfuro-[2,3-*b*]quinoxaline (VIb).

The same reaction with ketones was carried out with 2-chloroquinoxaline (II) in place of I, and V was obtained in all cases. In addition, VIb was obtained from IIIb and 3-ethyl-2-phenylfuro[2,3-*b*]quinoxaline (VIc) from butyrophenone (IIIc). In these reactions, yield of furo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives was extremely low, and it seems better to use the reaction of 2,3-dichloroquinoxaline (IX) with various ketones in benzene, in the presence of sodium amide,³⁾ to obtain such derivatives, but this reaction can also be carried out in dimethyl sulfoxide, in the presence of potassium cyanide; for example, VIb is obtained from IX and IIIb.

2-(Methylsulfonyl)quinoxaline (I) の $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -基が carbanion によって置換される事は、ナトリウムアミドの存在下におけるいわゆる活性メチレン化合物⁴⁾あるいはケトン⁵⁾との反応について、および水酸化ナトリウムの存在下におけるケトンとの反応⁶⁾について報告した。一方 I と活性メチレン化合物との反応をジメチルスルホキシド (DMSO) 中でシアン化カリウムの存在下で行うと活性メチレン化合物の種類によって2通りの型式の反応が行なわれることが明らかにされた。⁴⁾ すなわち、活性メチレン化合物としてたとえば ethyl cyanoacetate を用いると I の $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -基が活性メチレン炭素によって置換されるが、ethyl malonate, phenylacetoneitrile などを用いると $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -基は CN^- によって置換され、quinoxaline 環の 3 位に活性メチレン炭素が導入される。またさらに 4-(methylsulfonyl)cinnoline (I') に DMSO 中でシアン化カリウムの存在下にケトンを作用させると I' の $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -基は CN^- によって置換され、3 位にケトンに由来するアルキルが導入される事実も明らかにされている⁷⁾ ので、I について同様の条件の下におけるケトンとの反応を検討し、あわせて 2-chloro-

1) 第 18 報: 林 英作, 鈴木紳一, 薬誌, 94, 878 (1974).

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

3) 飯島千穂子, 林 英作, 薬誌, 92, 729 (1972).

4) 林 英作, 宮城島利一, 薬誌, 87, 1103 (1967).

5) 林 英作, 宮城島利一, 薬誌, 88, 303 (1968).

6) 林 英作, 宮城島利一, 薬誌, 87, 826 (1967).

7) 林 英作, 渡部誉子, 薬誌, 89, 1092 (1969).

Chart 1

quinoxaline (II) についても反応を試み反応生成物を比較検討した (Chart 1).

まずケトンとして acetophenone (IIIa) を用い, DMSO 中でシアン化カリウムの存在下で 100° に加熱すると 2-quinoxalinecarbonitrile (IV), 2,3-quinoxalinedicarbonitrile (V) とともに微量ではあるが 2-phenylfuro-[2,3-*b*]quinoxaline (VIa) が捕捉される. IV の生成は I の $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ -基が CN^- により求核的に置換された結果であり, IV の 3 位にさらに CN^- が求核的に攻撃して H^- が脱離して V が生成したと考えられるが, VI の生成に対しては種々の過程が推測できる (Chart 2).

すなわち, 中間に 2-(2-quinoxaliny)acetophenone (VIIa) を経る過程, 2-(3-cyano-2-quinoxaliny)acetophenone (VIII) を経る過程が考えられ, VIIa は I から直接生成する外, まず生成する IV から生成する可能性が考えられる. また VIII は IV から直接生成する外, V を経て生成する可能性も考えられる. 以上の推測を確認するために I のかわりに IV, V あるいは VIIa を用いて反応を試みるといずれの場合にも VIa が得られるので, VIa の生成過程は 1 通りとは断定できない. ケトンとして propiophenone (IIIb) を用いて反応を試

Chart 2

みると VIa に対応する 3-methyl-2-phenylfuro[2,3-b]quinoxaline (VIb) が得られるが, butyrophenone (IIIc), isovalerophenone (IIId) の場合には IV, V のほかケトンが関与した反応生成は捕捉されなかった. なお VIb は I のかわりに IV, V あるいは 2-(2-quinoxaliny)propiofenone (VIIb) を用いて反応を試みても生成する.

つぎに I のかわりに II について同様の反応を試みるといずれの場合にも V が得られるほか, IIIb からは VIb が, また IIIc からは 3-ethyl-2-phenylfuro[2,3-b]quinoxaline (VIc) が捕捉された (Chart 3).

Chart 3

以上の反応での furo[2,3-b]quinoxaline 誘導体の収率は極めて低く, 主生成物は赤色粘稠物質である. furo[2,3-b]quinoxaline 誘導体の合成法としてはすでに報告した³⁾ とおり, 2,3-dichloroquinoxaline (IX) と種々のケトンをベンゼン中でナトリウムアミドの存在下で反応させるのが適当である (Chart 4).

Chart 4

IX とケトンとの反応は DMSO 中でシアン化カリウムの存在下でも行なわれ, 例えば IIIb を用いれば VIb が得られる.

実験の部

2-(Methylsulfonyl)quinoxaline⁵⁾ (I) と Acetophenone (IIIa) との反応 I 300 mg, IIIa 300 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 300 mg を加えて 100° で i) 1 hr, ii) 2 hr, iii) 4 hr 加熱. 反応後減圧下に溶媒を留去, 水を加えて CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, 留去, 残渣はシリカカラムを通して分離精製. ベンゼンではじめに溶出されるフラクション (F₁), ついで溶出されるフラクション (F₂), さらに CHCl₃ で溶出されるフラクション (F₃) に分ける.

i) 反応時間 1 hr の場合—F₁ から 2,3-quinoxalinedicarbonitrile (V) を得る. ベンゼン + 石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 217—218° (lit.⁸⁾ 210—215°). Anal. Calcd. (C₁₀H₄N₄): C, 66.69; H, 2.23; N, 31.10. Found: C, 66.4; H, 2.2; N, 31.1. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2240 (-C≡N). 収量 7 mg (2%). F₂ からは 2-quinoxalinecarbonitrile (IV) を得る. 石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 120—121°). 収量 82 mg (36%).

ii) 反応時間 2 hr の場合—F₁ からは V 13 mg (5%), F₂ からは IV 45 mg (20%) を得る.

iii) 反応時間 4 hr の場合—F₁ からは IV 6 mg (3%), F₂ からは 2-phenylfuro[2,3-b]quinoxaline (VIa) を得る. 石油ベンジンから再結晶. 淡黄色針状結晶. mp 192—193°.³⁾ 収量 8 mg (2%). F₃ からはいずれの場合にも赤色粘稠物質を得る.

I と Propiophenone (IIIb) との反応 I 300 mg, IIIb 300 mg を DMSO 20 ml に溶し KCN 300 mg を加えて 100° で 1 hr 加熱. 以下前と同様に処理. F₁, F₂ からは 3-methyl-2-phenylfuro[2,3-b]quinoxaline (VIb) を得る. 石油ベンジンから再結晶. 淡黄色針状結晶. mp 157—158°.³⁾ 収量 30 mg (8%). F₃ からは赤色粘稠物質を得る.

I と Butyrophenone (IIIc) との反応 I 300 mg, IIIc 300 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 300mg を加えて 100° で 1 hr 加熱. 以下前と同様に処理. F₁ からは V 19 mg (7%), F₂ からは IV 52 mg (24%) を得る. F₃ からは赤色粘稠物質を得る.

I と Isovalerophenone (IIId) との反応 I 500 mg, IIId 1000 mg を DMSO 50 ml に溶し, KCN 500 mg を加え 100° で 1 hr 加熱. 以下前と同様に処理. F₁ からは V 15 mg (4%), F₂ からは IV 50 mg (18%) を得る. F₃ からは赤色粘稠物質を得る.

IV と IIIa との反応 IV 500 mg, IIIa 1000 mg を DMSO 50 ml に溶し, KCN 500 mg を加え 100° で

8) M.G. Gal'pern, E.A. Luk'yanets, Zh. Vses. Khim. Obschest., 12, 474 (1967) [C. A., 68, 2789s (1968)].

9) 林 英作, 鈴木紳一, 薬誌, 93, 885 (1973).

1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ から VIa 10 mg (1%) を得る。

IV と IIIb との反応 IV 300 mg, IIIb 500 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 300 mg を加え 100° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ から VIb 20 mg (4%) を得る。

V と IIIa との反応 V 200 mg, IIIa 400 mg を DMSO 15 ml に溶し, KCN 200 mg を加えて 100° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ から VIa 2 mg (0.7%) を得る。

V と IIIb との反応 V 300 mg, IIIb 600 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 300 mg を加えて 100° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ から VIb 80 mg (18%) を得る。

2-(2-Quinoxaliny)acetophenone (VIIa)³⁾ とシアン化カリウムとの反応 VIIa 300 mg を DMSO 30 ml に溶し, 100° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ より VIa 12 mg (4%) を得る。

2-(2-Quinoxaliny)propiophenone (VIIb)³⁾ とシアン化カリウムとの反応 VIIb 300 mg を DMSO 30 ml に溶し, 100° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ より VIb 20 mg (7%) を得る。

2-Chloroquinoxaline (II) と IIIa との反応 II 500 mg, IIIa 500 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 500 mg を加えて 80° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₁ より V 31 mg (6%), F₂ より IV 10 mg (2%) を得る。

II と IIIb との反応 II 500 mg, IIIb 500 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 500 mg を加えて 80° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₁ より V 16 mg (3%), F₂ より VIb 66 mg (9%) を得る。

II と IIIc との反応 II 500 mg, IIIc 500 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 500 mg を加えて 80° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₁ より V 12 mg, F₂ より 3-ethyl-2-phenylfuro[2,3-*b*]quinoxaline (VIc) を得る。石油ベンジンから再結晶。淡黄色針状結晶。mp 122°. ³⁾ 収量 10 mg (1%)。

II と IIId との反応 II 500 mg, IIId 500 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 500 mg を加えて 80° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₁ から V 30 mg (6%) を得る。

2,3-Dichloroquinoxaline (IX) と IIIb との反応 IX 300 mg, IIIb 300 mg を DMSO 20 ml に溶し, KCN 500 mg を加えて 80° で 1 hr 加熱。以下前と同様に処理。F₂ より VIb 126 mg (32%) を得る。

謝辞 元素分析を施行された成田九州男, 野呂和子, 河村久代の諸氏に感謝する。