alkyl 化剤であることから、その DNA 障害は mitomycin-C の場合の如く interstrand crosslinkage⁹⁾ の形成が考えられる。さらに CAP-12 の場合は、修復能欠損変異株間で感受性順位が CAP-2 と同じであるが、X 線や N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 処理による生存率曲線^{3b,4)} と類似していることから、X 線や MNNG により生ずる DNA 障害即ち脱 purine や DNA 鎖の切断が、CAP-12 と purine 塩基の結合又はその iodomethyl 基による purine 塩基の methyl 化により起こることが推測され、これらの障害が pol I⁻ 株では修復しえないことがうかがえる。

Fig. 1—3 で認められた CAP-1 と他の CAP 間に有効作用濃度が著しく異なる原因は、これらの CAP 誘導体間で haloalkyl 基の長さとその結合位置の違いに基づき、核酸との反応性及び生ずる DNA 障害が上述の如くそれぞれ異なることによるのであろう。更に CAP 誘導体が DNA にこれらの障害を与えることが腫瘍細胞の増殖抑制や抗腫瘍作用を示す機作と考えられる。

以上の結果から我々は、CAP 誘導体が *E. coli* の DNA に作用し野生株の修復酵素系で修復しうる DNA 障害を与えると、少なくとも結論しうる。これらは各 CAP 誘導体間の細胞 DNA 障害の種類の相違と修復酵素系との関係については、現在追求中である。

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
98 (10) 1412—1416 (1978)

UDC 547.821.3.04 : 547.833.1.04

複素環 Ketenethioacetal 誘導体 (第 11 報¹⁾) Pyridinium および Isoquinolinium Allylide 類の反応について

藤戸 博, 富永義則, 粟屋博義, 倉田啓二, 松田芳郎, 小林五郎
長崎大学薬学部²⁾

Heterocyclic Ketenethioacetal Derivatives. XI.¹⁾ Reactions of Pyridinium and Isoquinolinium Allylides

HIROSHI FUJITO, YOSHINORI TOMINAGA, HIROSHI AWAYA, KEIJI KURATA,
YOSHIRO MATSUDA, and GORO KOBAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University²⁾

(Received March 24, 1978)

Desulfurization of pyridinium and isoquinolinium 3-cyano-2-methylthioallylides (I, II) with Raney-nickel gave the corresponding desulfurized pyridinium and isoquinolinium allylides. Treatment of I and II with 10% sodium hydroxide solution afforded the indolizine and pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline derivatives, respectively. The reaction of I with hydrazine hydrate gave pyrazole derivatives in a good yield.

Keywords—ketenethioacetal; pyridinium N-allylide; isoquinolinium N-allylide; desulfurization with Raney-nickel; indolizine; pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline; pyrazole

先に、著者らは 1-[2,2-bis(methylthio)vinyl]pyridinium iodide 類と活性メチレン化合物との反応、または pyridinium および isoquinolinium ylide 類と ketene-thioacetal 類との反応で数種の非常に安定な pyridinium および isoquinolinium allylide 誘導体が好収量で得られたことを報告した。³⁾ 今回はこれらの allylide 類の合成

1) 第 10 報: Y. Tominaga, K. Kurata, H. Awaya, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Heterocycles*, **9**, 399 (1978).

2) Location: *Bunkyo-machi 1-14, Nagasaki 852, Japan.*

3) a) Y. Tominaga, H. Fujito, K. Mizuyama, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 1519 (1977); b) Y. Tominaga, Y. Miyake, H. Fujito, K. Kurata, H. Awaya, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 1528 (1977); c) 藤戸 博, 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **97**, 1316 (1977).

化学的利用法を開拓すべく若干の反応を行なったので報告する。

Pyridinium allylide 類の合成は最初 Kröhnke ら⁴⁾ によって行なわれた。その後、佐々木,⁵⁾ 田村ら⁶⁾ も詳細な検討を行なっている。著者らの合成した allylide 類は求核試薬に対して活性を示すと思われる methylthio 基を allylide 基の最も電子密度の低い炭素原子上に有しているため種々の求核置換反応が期待される化合物である。さらに普通の ylide carbanion としての性質および 1,5-cyclization の可能性もある。

田村らは pyridinium ylide 類に種々の ethoxymethylene 誘導体を反応させ pyridinium allylide 誘導体を合成している。⁶⁾ この種の allylide 化合物は著者らの合成した allylide 類から methylthio 基を除けば同種の allylide 類になる。そこで常法通り Raney-Ni での脱硫反応を試みた。まず初めに Ic を ethanol にとかし、これに W-2 法で調製した Raney-Ni を加えて 6 時間加熱還流すると mp 244° の脱硫生成物 IIIa が 30% の収率で得られた。これは溶媒に ethanol を使用しているため ethyl ester 体になっている。そこでこの反応を methanol 中で行なったところ methyl ester 体 (IIIb) が得られた。IIIa は今回新たに合成した Id から同様の脱硫反応によって得られた。また IIIc も同様に If から 47% の収率で得られた。この種の脱硫反応は isoquinolinium allylide でも同様に進行する。すなわち II から 67% の収率で IV が得られた。ここに得られた脱硫生成物の IIIa, b, c および IV は対応する pyridinium および isoquinolinium ylide 類に ethoxymethylene 誘導体を反応させて得たものと混融降下なく赤外線吸収 (IR), 紫外線吸収 (UV) スペクトル等一致した。ここに得られた IIIa は田村らによって合成されたものと同一化合物である。⁶⁾

先に、著者らは pyridinium ylide 類と 1-nitro-2,2-bis(methylthio)ethylene との反応や、1-[2,2-bis(methylthio)vinyl]pyridinium iodide 類と phenylsulfonyl-acetonitrile との反応で効率よく indolizine 誘導体を合成した。³⁾ そこで前述の allylide 類 (I) の 1,5-cyclization による indolizine 誘導体の合成を試みた。最初、田村

Chart 1

- 4) a) F. Kröhnke, D. Morler, *Ann. Chem.*, **744**, 65 (1971); b) D.I. Schütze, F. Kröhnke, *Ann. Chem.*, **765**, 20 (1972).
- 5) a) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron*, **28**, 4947 (1972); b) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 2089.
- 6) a) Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 2091; b) Y. Tamura, Y. Miki, Y. Sumida, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1973**, 2580.

らの方法に従い,^{6a)} toluene または xylene 中で加熱還流したが indolizine 類は得られず原料回収に終わった。次に酸または塩基触媒での閉環反応が考えられるが、前報において酸触媒では glutaconimide 誘導体が得られることを報告しているので、^{3b)} 今回は塩基による閉環を試みた。すなわち If を 10% sodium hydroxide の methanol 溶液中で 5 時間加熱還流すると ester 基が加水分解している indolizine 誘導体、1-cyano-3-methylthioindolizine-3-carboxylic acid (V) が 45% の収率で得られた。V は少量の濃硫酸の存在下 ethanol 中で容易に ester 化され ethyl 1-cyano-3-methylthioindolizine-3-carboxylate (VI) になった。この VI は前に著者が合成したものと混融して融点降下なく IR, UV スペクトル等一致した。また benzoyl 体 (Ic) も同様の条件下 1,5-cyclization が生じ 1-cyano-3-benzoyl-2-methylthioindolizine (VII) が 60 の収率で得られた。以上の閉環反応は isoquinolinium allylide の場合も同様に進行した。すなわち II を 10% sodium hydroxide の methanol 溶液中で処理すると対応する 1-cyano-2-methylthiopyrrolo[2,1-a]isoquinoline-1-carboxylic acid (VIII) が得られた。この VIII も VI の場合と同様濃硫酸の存在下 ethanol 中で ester 化され ethyl 1-cyano-2-methylthiopyrrolo[2,1-a]isoquinoline-1-carboxylate (IX) になった。

次に allylide 類 (I, II) の methylthio 基の反応性の吟味のため求核試薬類、すなわち amine 類との反応を試みた。まず、Ia, b と benzylamine や morpholine との反応を試みたが結晶成績体は得られなかった。ところが II と morpholine とを 150° で 1 時間加熱したところ 1,1-dicyano-2,2-dimorpholinoethylene (X) が得ら

れた。この X は 2-cyano-3,3-bis(methylthio) acrylonitrile に過剰の morpholine を作用させて得たものと混融して融点降下なく、IR, UV スペクトル等一致した。

一般に ketenethioacetal 類と hydrazine 類との反応では pyrazole 誘導体を与えることが知られている。⁷⁾ そこで pyridinium allylide 類と hydrazine hydrate との反応を行なった。Ic に methanol 中 hydrazine hydrate を作用させると mp 288° の赤色針状晶の pyrazole 誘導体 (XIa) が 38% の収率で得られた。また同様に Ie に hydrazine hydrate を作用させても pyrazole 誘導体 (XIb) が 58% の収率で得られた。

実験の部⁸⁾

Pyridinium 1-Benzoyl-3-cyano-3-ethoxycarbonyl-2-methylthioallylide (Id) 1-Phenacylpyridinium bromide 2.77 g と ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate 4.1 g とを EtOH 200 ml にとかし、この溶液に Et₃N 30 ml を加え 2 時間加熱還流、溶媒留去後残渣を Al₂O₃ カラムにかける。Benzene: ethanol (10: 1) で Id が流出してくる。これを EtOH から再結晶する。収率 87%。赤色針状晶。mp 179°。Anal. Calcd.: C₂₀H₁₈N₂O₃ S: C, 65.55; H, 4.95; N, 7.65; S, 8.75. Found: C, 65.59; H, 4.94; N, 7.65; S, 8.72. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2185 (CN), 1642 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 260 (4.12), 337 (3.80), 430 (4.18).

Pyridinium 3-Cyano-1,3-bis(ethoxycarbonyl)-2-methylthioallylide (If) 1-Ethoxycarbonylmethylpyridinium bromide 2.92 g と ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate 4.1 g とを EtOH 200 ml にとかし、この溶液に Et₃N 30 ml を加え 2 時間加熱還流。溶媒留去後残渣を Al₂O₃ カラムにかける。Benzene: ethanol (10: 1) で If が流出してくる。これを ethanol から再結晶。収率 82%。赤色針状晶。mp 123°。Anal. Calcd.: C₁₆H₁₈N₂O₄S: C, 57.48; H, 5.43; N, 8.38. Found: C, 57.30; H, 5.42; N, 8.08. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2180 (CN), 1655, 1680 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 295 (3.73), 379 (4.04).

Pyridinium 1-Benzoyl-3-cyano-3-ethoxycarbonylallylide (IIIa) Ia 1.3 g または Ic 1.16 g を EtOH 50 ml にとかし、これに W-2 の Raney-Ni 約 10 g 相当量を加え 6 時間加熱還流、Raney-Ni をろ去し EtOH を留去、残渣を EtOH から再結晶。収率 30—40%。黄色針状晶。mp 244° (mp 232°).^{6a)} Anal. Calcd. C₁₉H₁₆N₂O₃: C, 71.24; H, 5.03; N, 8.75. Found: C, 71.02; H, 4.96; N, 8.66. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2170 (CN), 1680 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 223 (4.34), 247 (4.23), 360 (4.77).

Pyridinium 1-Benzoyl-3-cyano-3-methoxycarbonylallylide (IIIb) a) Ic 1.16 g を MeOH 50 ml にとかし、これに Raney-Ni 10 g 相当量を加え 6 時間加熱還流、Raney-Ni をろ去し MeOH を留去。残渣を MeOH から再結晶。収率 48%。黄色針状晶。mp 222°。

b) 1-Phenacylpyridinium bromide 2.77 g と methyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate 1.55 g とを MeOH 100 ml にとかし、この混合液に Et₃N 20 ml を加え 2 時間加熱還流。MeOH と過剰の Et₃N を留去後残渣に 200 ml の氷水を加え析出する沈殿物を吸引ろ取。MeOH から再結晶。収率 78%。mp 222°。Anal. Calcd.: C₁₈H₁₄N₂O₃: C, 70.58; H, 4.61; N, 9.15. Found: C, 70.62; H, 4.68; N, 8.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2180 (CN), 1680, 1660 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 252 (4.08), 364 (4.63).

Pyridinium 3-Cyano-1,3-bis(ethoxycarbonyl)allylide (IIIc) この化合物は IIIb の場合と同様の方法で合成した。収率 a) 法で 19%。b) 法で 78%。黄色針状晶。mp 163°。Anal. Calcd.: C₁₅H₁₆N₂O₄: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72. Found: C, 62.41; H, 5.57; N, 9.71. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2185 (CN), 1625, 1645, 1674 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 226 (4.07), 262 (3.77), 338 (4.63).

Isoquinolinium 3,3-Dicyano-1-ethoxycarbonylallylide (IV) a) II 1.15 g を EtOH 50 ml にとかし、この溶液に W-2 の Raney-Ni 10 g 相当量を加え 6 時間加熱還流。Raney-Ni をろ去し EtOH を留去。残渣を EtOH から再結晶。収率 25%。黄色針状晶。mp 189°。

b) 2-Ethoxycarbonylmethylisoquinolinium bromide 2.96 g と ethoxymethylenemalononitrile 1.22 g とを EtOH 100 ml にとかし、この溶液に Et₃N 10 ml を加え 1 時間加熱還流、EtOH と過剰の Et₃N を留去、残渣に氷水 200 ml を加え沈殿物を吸引ろ取、EtOH から再結晶。収率 70%。mp 189°。Anal. Calcd.: C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68.80; H, 4.69; N, 15.05. Found: C, 68.31; H, 4.69; N, 14.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2180 (CN), 1660 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 235 (4.43), 276 (3.37), 333 (4.33), 460 (3.00).

1-Cyano-2-methylthioindolizine-3-carboxylic Acid (V) Ia 1.67 g を EtOH 50 ml にとかし、この溶液に 10% NaOH 液 15 ml を加え 5 時間加熱還流する。EtOH 留去後水 100 ml を加え塩酸酸性とする。析出する沈殿物を吸引ろ取。Dioxane から再結晶。収率 45%。無色針状晶。mp 175—177°。Anal. Calcd.: C₁₁H₈N₂O₂:

7) a) R. Gompper, W. Töppf, *Chem. Ber.*, **95**, 2881 (1962); b) A. Dornow, K. Dehmer., *Chem. Ber.*, **100**, 2577 (1967); c) 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **95**, 378 (1975); d) S.M.S. Chauhan, H. Junjappa, *Synthesis*, **1975**, 789; e) E.C. Taylor, W.R. Purdum, *Heterocycles*, **6**, 1865 (1977).

8) 融点は未補正。IR スペクトルは IRA-2 (JASCO), UV スペクトルは EP-S-2 (日立) を用いて測定した。NMR スペクトルは JNM-PS-100 (JEOL) を用い tetramethylsilan を内部標準とし測定した。

C, 56.88; H, 3.47; N, 12.05. Found: C, 57.20; H, 3.51; N, 12.03.

1-Cyano-3-ethoxycarbonyl-32-methylthioindolizine (VI) V 0.46 g を EtOH 30 ml にとかし, この溶液に 0.3 ml の conc. H_2SO_4 を加え 2 時間加熱還流. 溶媒を 7 ml 位になるまで留去. 冷後析出する結晶を吸引ろ取. EtOH から再結晶. mp 139°. この化合物は前報^{3a)} で報告したものと混融して融点降下なく, IR, UV スペクトル等一致した.

1-Cyano-3-benzoyl-2-methylthioindolizine (VII) Ic 1.76 g を MeOH 50 ml に溶かし. これに 10% NaOH 液 10 ml を加え 5 時間加熱還流. 溶液の色が赤色から褐色に変化する. MeOH 留去後放冷すると結晶析出, これに水 100 ml を加え吸引ろ取. 水で洗い, 乾燥後 MeOH から再結晶. 収率 60%. 淡黄色針状晶. mp 143°. この化合物は前報^{3a)} で報告したものと混融して融点降下なく, IR, UV スペクトル等一致した.

1-Cyano-2-methylthiopyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylic Acid (VIII) 化合物 V の合成の場合と同様の処理を行なった. Dioxane から再結晶. 収率 67%. 無色針状晶. mp 200°. Anal. Calcd.: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.83; H, 3.57; N, 9.93; S, 11.34. Found: C, 63.65; H, 3.51; N, 9.75; S, 11.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2200 (CN), 1635 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 277 (4.67), 338 (3.96), 354 (3.88). NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$) δ : 2.50 (3H, S, S-Me), 7.03 (1H, d, $J=6.5$ Hz, 6-H), 7.60—7.80 (4H, m, aromatic H), 8.67 (1H, d, $J=6.5$ Hz, 5-H).

1-Cyano-3-ethoxycarbonyl-2-methylthiopyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline (IX) 化合物 VI の場合と同様にして ester 化すると IX が 78% の収率で得られた. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 166°. これは前に合成した化合物^{3a)} と混融して, 融点降下なく, IR および UV スペクトル等一致した.

1,1-Dicyano-2,2-dimorpholinoethylene (X) a) II 1.13 g と morpholine 1 ml の混合物を 150° で 3 時間加熱. 冷後 EtOH 5 ml を加え数時間放置, 析出する結晶を吸引ろ取. EtOH- CHCl_3 から再結晶. 収率 16%. 無色針状晶. mp 268—269°.

b) 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile 1.7 g と morpholine 2 ml との混合物を 150° で 3 時間加熱. 過剰の morpholine を減圧留去. 残渣に EtOH 10 ml を加え 5 時間放置. 析出する結晶を吸引ろ取. EtOH- CHCl_3 から再結晶. 収率 67%. mp 268°. Anal. Calcd.: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 58.05; H, 6.51; N, 22.57. Found: C, 57.94; H, 6.53; N, 22.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2180, 2190 (CN). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 254 (4.11), 290 (4.33).

α -Cyano- α -methoxycarbonyl-3-phenyl-4-pyridiniopyrazole-5-methylide (XIa) Ic 1.28 g と hydrazine hydrate 2 ml を EtOH 50 ml に加え, この混合物を 3 時間加熱還流. 溶媒留去後残渣を MeOH から再結晶. 収率 38%. 赤色針状晶. mp 288°. Anal. Calcd.: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 67.91; H, 4.43; N, 17.60; Found: C, 68.05; H, 4.30; N, 17.34. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1609 (C=O), 2240 (CN), 3300 (NH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 241 (4.50), 265 (4.55), 465 (3.40). NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$) δ : 3.81 (3H, S, OMe), 5.39 (1H, broad, NH), 7.02—7.61 (5H, m, phenyl proton), 8.11—8.34 (2H, m, pyridinyl proton), 8.65—9.00 (3H, m, pyridinyl proton).

α,α -Dicyano-4-(4-methylpyridinio)-3-phenylpyrazole-5-methylide (XIb) XIa と同様の方法と合成, EtOH から再結晶. 収率 58%. 橙色針状晶. mp 296°. Anal. Calcd.: C, 72.22; H, 4.38; N, 23.40. Found: C, 72.44; H, 4.16; N, 23.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2130, 2170 (CN), 3190 (NH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 227 (4.50), 259 (4.52), 460 (2.95). NMR (CF_3COOH) δ : 2.81 (1H, S, 4-Me), 7.10—7.60 (5H, m, phenyl proton), 8.01 (2H, d, $J=7$ Hz, 3.5-H), 8.70 (2H, d, $J=7$ Hz, 2.6-H).