含窒素芳香族複素環 N-オキシドに対する酸クロリドおよびシアン化物の反応
(第 9 報¹⁾) 2-Methylquinoline 1-Oxide および関連化合物の
側鎖炭素への *p*-Tolylsulfonyl 基の導入反応について

林 英作, 島田典招
静岡薬科大学²⁾

The Reaction of Heteroaromatic N-Oxide with Acid Chloride and Cyanide.

IX.¹⁾ On *p*-Tolylsulfonylation of Side-chain Carbon in 2-Methylquinoline 1-Oxide and Related Compounds

EISAKU HAYASHI and NORIAKI SHIMADA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received May 4, 1978)

Reaction of 2-methylquinoline 1-oxide (I_1), 2,4-dimethylquinoline 1-oxide (I_2), 2-ethyl-3-methylquinoline 1-oxide (I_3), and 6-methylphenanthridine 5-oxide (I_4) with methanesulfonyl chloride, *p*-toluenesulfonyl chloride, *p*-toluenesulfonyl cyanide, or benzoyl chloride, in the presence of sodium *p*-toluenesulfinate, was carried out in acetone-water solution at room temperature. This reaction was found to progress in the four following types:

- 1) Introduction of a *p*-tolylsulfonyl group into the ring-carbon, accompanied by liberation of oxygen from the N→O group.
- 2) Introduction of a *p*-tolylsulfonyl group into the side-chain carbon in the position α to the ring-nitrogen, accompanied by liberation of oxygen from the N→O group.
- 3) Solely the liberation of oxygen from the N→O group.
- 4) When benzoyl chloride was used, benzoyloxy group is introduced into the carbon atom in the methyl group in position α to the ring-nitrogen, accompanied by liberation of oxygen from the N→O group.

However, present experimental data were insufficient to give conclusive evidence for conditions favoring the reaction noted in (2) above.

Keywords—2-methylquinoline 1-oxide; acid chloride; *p*-toluenesulfonyl cyanide; sodium *p*-toluenesulfinate; deoxido-*p*-tolylsulfonylation of side-chain carbon; deoxido-*p*-tolylsulfonylation of ring carbon; deoxidation; 2,4-dimethylquinoline 1-oxide; 2-ethyl-3-methylquinoline 1-oxide; 6-methylphenanthridine 5-oxide

アセトン-水の中で methanesulfonyl chloride (MsCl) とシアン化カリウム (KCN) とを quinoline 1-oxide に作用させると 2-(methylsulfonyl)quinoline とごく少量の 4-(methylsulfonyl)quinoline が生成し,³⁾ 同様に 2-methylquinoline 1-oxide (I_1) からは 2-methyl-4-(methylsulfonyl)quinoline,³⁾ 2,4-dimethylquinoline 1-oxide (I_2) からは 2,4-dimethyl-3-(methylsulfonyl)quinoline が生成する。⁴⁾ この反応はまず sulfonyl chloride とシアンイオンとから sulfonyl cyanide を生成し, これにさらにシアンイオンが作用してスルフィン酸イオンを生成して進行するものであると考察したが, この反応過程の検討の途中, I_2 に *p*-toluenesulfonyl cyanide (TsCN) と *p*-toluenesulfinic acid のナトリウム塩 (TsNa) を作用させると 2,4-dimethyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (II) と共にごく少量の 4-methyl-2-[(*p*-tolylsulfonyl)methyl]quinoline (III_2) が生成する事を認めた。⁴⁾ そこで N→O 基の酸素の脱離を伴って側鎖アルキル基の炭素にスルフォニル基が導入される反応に着目して, I_1 , I_2 , 2-

1) 第 8 報: 林 英作, 島田典招, 薬誌, 98, 136 (1978).

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

3) 林 英作, 島田典招, 薬誌, 97, 627 (1977).

4) 林 英作, 島田典招, 薬誌, 97, 641 (1977).

ethyl-3-methylquinoline 1-oxide (I_3) および 6-methylphenanthridine 5-oxide (I_4) について MsCl , p -toluenesulfonyl chloride (TsCl), TsCN あるいは benzoyl chloride (BzCl) と共に TsNa を作用させ、その反応結果を検討した。

N -オキシドのアセトン溶液に TsNa の水溶液を加え、これに MsCl , TsCl , TsCN あるいは BzCl を加え、室温で一晩攪拌下に反応を行う (N -オキシド, TsNa , MsCl 等の量はモル比で 1:2:2)。その結果は Table I—IV の通りである。

I_1 , I_2 についてみれば、 MsCl , TsCl を用いた場合には比較的好収率で 2-methyl-4-(p -tolylsulfonyl)quinoline (IV), II が生成し、 TsCN を用いた場合にだけ 2 位メチル基の炭素にスルフォニル基が導入されて、2-[(p -tolylsulfonyl)methyl]quinoline (III_1), III_2 も少量生成する事が認められる。 BzCl を用いた場合には TsNa は反応に

TABLE I.

	Products (yield %)			Recovered (%) I_1
	IV	III_1	Other	
MsCl	56	—	—	—
TsCl	52	—	—	—
TsCN	6	13	—	44
BzCl	—	—	V_1 21	64

TABLE II.

	Products (yield %)			Recovered (%) I_2
	II	III_2	Other	
MsCl	63	—	—	—
TsCl	57	—	—	—
TsCN	15	4	—	17
BzCl	—	—	V_2 21	52

	Products (yield %)		Recovered (%) I ₃
	III ₃	I ₃ '	
MsCl	15	55	—
TsCl	14	56	—
TsCN	4	18	64
BzCl	12	10	61

	Products (yield %)			Recovered (%) I ₄
	III ₄	I ₄ '	Other	
MsCl	11	46	—	8
TsCl	6	22	—	10
TsCN	8	20	—	32
BzCl	—	Trace	V ₄ 39	8

関与する事なく 2-(benzoyloxymethyl)quinoline (V₁), 2-(benzoyloxymethyl)-4-methylquinoline (V₂) が生成する。しかし I₃ の場合には MsCl, TsCl, TsCN, BzCl いずれを用いた場合にも 2-[1-(*p*-tolylsulfonyl)ethyl]-3-methylquinoline (III₃) が生成し, MsCl, TsCl の場合には主生成物は N→O 基が脱酸素化された 2-ethyl-3-methylquinoline (I₃') であって, TsCN, BzCN の場合にはかなりの量の I₃ が回収される。I₃ は 4 位に置換基がないのにここに *p*-tolylsulfonyl 基が導入された生成物は全く得られない。また BzCl を用いた場合には III₃ 以外に V₁, V₂ に対応する生成物は得られない。最後に I₄ についてみれば, MsCl, TsCl, TsCN を用いた場合には, I₃ の場合と同様の傾向が認められて 6-[1-(*p*-tolylsulfonyl)methyl]phenanthridine (III₄) が生成するが, BzCl を用いた場合には I₁, I₂ の場合と同様の傾向が認められて 6-(benzoyloxymethyl)phenanthridine (V₄) が生成する。

以上の結果から反応の方向は次の 4 つの型に要約される。

- (1) N→O 基の酸素の脱離を伴って環炭素に *p*-tolylsulfonyl 基が導入される。
- (2) N→O 基の酸素の脱離を伴って環窒素の α 位側鎖炭素に *p*-tolylsulfonyl 基が導入される。
- (3) N→O 基の酸素の脱離のみがおこる。

(4) BzCl を用いた場合には、N→O 基の酸素の脱離を伴って、環窒素の α 位メチル基の炭素に benzoyloxyl 基が導入される。

しかし表題副題の (2) の方向の反応が行われる条件等に対して結論的なものを記すに十分なデータは得られなかった。

実験の部

2-Methylquinoline 1-Oxide (I_1)³⁾ について $I_1 \cdot 2H_2O$ 1 g (5 mmol) をアセトン 30 ml に溶し、TsNa $\cdot$ $4H_2O$ 2.5 g (10 mmol), H_2O 20 ml の溶液を加え、これに MsCl 1.14 ml, TsCl 1.9 g, TsCN 1.5 g あるいは BzCl 1.4 ml (10 mmol) を攪拌下に少しずつ加え、室温に一夜攪拌をつづけた後、アセトンを留去、10% K_2CO_3 で中和、 $CHCl_3$ で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去、残渣は SiO_2 カラムを通して分離精製。ベンゼン、ついで $CHCl_3$ で溶出。MsCl の場合：ベンゼン溶出フラクションから 2-methyl-4-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (IV) を得る。MeOH から再結晶、無色柱状結晶。mp 166—167°. Anal. Calcd. $C_{17}H_{15}NO_2S$: C, 68.66; H, 5.08; N, 4.71. Found: C, 68.4; H, 5.0; N, 4.6. MS m/e : 297 (M^+). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 242 (4.35), 316 (3.62), 327 (3.59). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1148, 1318 ($-SO_2-$). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37 (3H, s, $-\langle \bigcirc \rangle-CH_3$), 2.82 (3H, s, C^2-CH_3), 8.58 (1H, m, C^3-H), 7.15—8.20 (8H, m, C^5-H 以外の aromatic proton). 収量 852 mg (56%)

TsCl の場合；ベンゼン溶出フラクションから IV を得る。収量 802 mg (52%)。IV 以外に反応溶液から di-*p*-tolyl disulfone (VI) が析出するのでろ取。MeOH から再結晶、無色粒状結晶。mp 206° (lit.⁶⁾ 208—210°). 収量 236 mg (7%)。TsCN の場合：ベンゼン溶出フラクションから IV, $CHCl_3$ 溶出第 1 フラクションから 2-[(*p*-tolylsulfonyl)methyl]quinoline (III_1) を得、第 2 フラクションからは I_1 を回収。収量 IV 88 mg (6%), III_1 200 mg (13%), I_1 の回収量 441 mg (44%)。 III_1 は MeOH から再結晶、無色針状結晶。mp 150—151°. Anal. Calcd. $C_{17}H_{15}NO_2S$: C, 68.66; H, 5.08; N, 4.71. Found: C, 68.6; H, 5.1; N, 4.7. MS m/e : 297 (M^+). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 235 (4.61), 267 (3.51), 273 (3.53), 292 (3.47), 297 (3.43)^s, 305 (3.50), 318 (3.56). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1153, 1315 ($-SO_2-$). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39 (3H, s, $-\langle \bigcirc \rangle-CH_3$), 4.73 (2H, s, C^2-CH_2-), 7.58 (1H, d, $J_{3,4}=9.0$ Hz, C^3-H), 8.18 (1H, d, C^4-H), 7.07—8.00 (8H, m, aromatic proton).

BzCl の場合；ベンゼン溶出第 1 フラクションから S-*p*-tolyl thio-*p*-toluenesulfonate (VII), 第 2 フラクションから 2-(benzoyloxymethyl)quinoline (V_1) を得、 $CHCl_3$ 溶出フラクションから I_1 を回収。収量 VII 66 mg, V_1 280 mg (21%)。 I_1 の回収量 641 mg (64%)。VII は石油ベンジンから再結晶、無色針状結晶。mp 75—76°.³⁾ V_1 は無色油状物質、picrate mp 165—166°.⁷⁾

2,4-Dimethylquinoline 1-Oxide (I_2)⁴⁾ について I_2 500 mg (3 mmol), アセトン 15 ml の溶液に TsNa $\cdot$ $4H_2O$ 1.5 g (6 mmol), H_2O 15 ml の溶液を加え、これに MsCl 0.68 ml, TsCl 840 mg, TsCN 700 mg あるいは BzCl 0.84 ml (6 mmol) を加え、 I_1 と同様に反応、処理。

MsCl の場合：ベンゼン溶出フラクションから 2,4-dimethyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)quinoline (II) を得る。収量 568 mg (63%)。II は MeOH から再結晶、無色板状結晶。mp 151—152°.⁴⁾

TsCl の場合：反応溶液から析出した VI をろ取、以下前と同様に処理し、ベンゼン溶出フラクションから II を得る。収量 II 512 mg (57%), VI 65 mg (5%)。

TsCN の場合：ベンゼン溶出フラクションから II, $CHCl_3$ 溶出第 1 フラクションから 4-methyl-2-[(*p*-tolylsulfonyl)methyl]quinoline (III_2) を得、第 2 フラクションから I_2 を回収。収量 II 138 mg (15%), III_2 36 mg (4%)。 I_2 の回収量 85 mg (17%)。 III_2 は MeOH から再結晶、無色針状結晶。mp 145—146°.⁴⁾

BzCl の場合：ベンゼン溶出第 1 フラクションから VII, 第 2 フラクションから 2-(benzoyloxymethyl)-4-methylquinoline (V_2) を得、 $CHCl_3$ 溶出フラクションから I_2 を回収。収量 V_2 167 mg (21%), VII 64 mg。 I_2 の回収量 260 mg (52%)。 V_2 は石油エーテルから再結晶、無色針状結晶。mp 81—82°.⁸⁾

2-Ethyl-3-methylquinoline 1-Oxide (I_3)⁷⁾ について I_3 500 mg (2.7 mmol), アセトン 15 ml の溶液に、TsNa $\cdot$ $4H_2O$ 1.35 g (5.4 mmol), H_2O 10 ml の溶液を加え、これに MsCl 0.62 ml, TsCl 1030 mg, TsCN 980 mg あるいは BzCl 0.76 ml (5.4 mmol) を加え、 I_1 の場合と同様に反応、処理。

MsCl の場合：ベンゼン溶出フラクションから 2-[1-(*p*-tolylsulfonyl)ethyl]-3-methylquinoline (III_3) と 2-ethyl-3-methylquinoline (I_3') とが分離されずに混合物として得られる。この混合物を石油ベンジンで浸出すると I_3' が得られ、 III_3 は難溶なので分離される。収量 III_3 132 mg (15%), I_3' 250 mg (55%)。 III_3 は MeOH から再結晶、無色針状結晶。mp 174—174.5°. Anal. Calcd. $C_{19}H_{19}NO_2S$: C, 70.13; H, 5.88; N, 4.30. Found: C,

5) 標準物質: $Si(CH_3)_4$.

6) F.P. Corson, R.G. Pews, *J. Org. Chem.*, **36**, 1654 (1971).

7) 林 英作, 宮下 晶, 薬誌, **96**, 968 (1976).

8) 林 英作, 宮下 晶, 薬誌, **97**, 211 (1977).

70.1; H, 5.9; N, 4.3. MS m/e : 325 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 211 (4.60), 237 (4.58), 267 (3.56), 273 (3.56), 295 (3.45), 300 (3.41)^s, 309 (3.54), 323 (3.61). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1142, 1315 ($-\text{SO}_2-$), NMR (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.79 (3H, d, $J=7.0$ Hz, $\text{C}^2\text{-CH-CH}_3$), 4.92 (1H, q, $\text{C}^2\text{-CH-CH}_3$), 2.60 (3H, s, $\text{C}^3\text{-CH}_3$), 7.00—7.94 (9H, m, aromatic proton). I_3' 石油ベンジンから再結晶, 無色針状結晶. mp 56—58°. Picrate mp 198—199° (lit.⁹⁾ picrate mp 191°).

TsCl の場合: 反応溶液から VI をろ取, 以下前と同様に処理し, ベンゼン溶出フラクションから III_3 と I_3' の混合物を得る. MsCl の場合と同様にして分離. 収量 III_3 125 mg (14%), I_3' 254 mg (56%), VI 147 mg (9%).

TsCN の場合: ベンゼン溶出フラクションからは III_3 と I_3' の混合物を得, 前と同様にして分離. CHCl_3 溶出フラクションからは I_3 を回収. 収量 III_3 31 mg (4%), I_3' 84 mg (18%). I_3 の回収量 318 mg (64%).

BzCl の場合: ベンゼン溶出第一フラクションから VII, 第二フラクションからは III_3 と I_3' の混合物を得る. 前と同様にして分離. CHCl_3 溶出フラクションからは I_3 を回収. 収量 III_3 108 mg (12%), I_3' 48 mg (10%), VII 40 mg. I_3 の回収量 304 mg (61%).

6-Methylphenanthridine 5-Oxide (I_4)¹⁰ について I_4 500 mg (2.4 mmol), アセトン 20 ml の溶液に TsNa· $4\text{H}_2\text{O}$ 1.2 g (4.8 mmol), H_2O 8 ml の溶液を加え, これに MsCl 0.55 ml, TsCl 910 mg, TsCN 870 mg, あるいは BzCl 0.68 ml (4.8 mmol) を加え, I_1 の場合と同様に反応, 処理.

MsCl の場合: ベンゼン溶出フラクションから 6-[(*p*-tolylsulfonyl)methyl]phenanthridine (III_4) と 6-methylphenanthridine (I_4') が分離されずに混合物として得られ, CHCl_3 溶出フラクションからは I_4 を回収. III_4 と I_4' の混合物を MeOH から再結晶すると III_4 が精製され, その母液から I_4' が得られる. 収量 III_4 90 mg (11%), I_4' 215 mg (46%). I_4 の回収量 38 mg (8%). III_4 は MeOH から再結晶, 無色針状結晶. mp 191.5—192°. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 72.60; H, 4.93; N, 4.03. Found: C, 72.6; H, 4.9; N, 4.1. MS m/e : 347 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 210 (4.46), 224 (4.47), 249 (4.62)^s, 254 (4.62), 296 (3.85), 305 (3.80)^s, 336 (3.30), 352 (3.27). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1160, 1303 ($-\text{SO}_2-$). NMR (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.14 (2H, s, $\text{C}^6\text{-CH}_2-$), 7.04—8.70 (12H, m, aromatic proton). I_4' は石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 82—84°.¹⁰⁾

TsCl の場合: 反応溶液から析出する VI をろ取, 以下前同様に処理. ベンゼン溶出第一フラクションから構造不明の無色鉛状物, 第二フラクションから III_4 と I_4' の混合物 (前同様に分離) を得, CHCl_3 溶出フラクションから I_4 を回収. 収量 III_4 54 mg (6%), I_4' 102 mg (22%), VI 90 mg (6%), 構造不明物質 203 mg. I_4 の回収量 48 mg (10%).

TsCN の場合: ベンゼン溶出第一フラクションから構造不明の無色鉛状物質, 第二フラクションから III_4 と I_4' の混合物 (前同様に分離) を得, CHCl_3 溶出フラクションからは I_4 を回収. 収量 III_4 63 mg (8%), I_4' 93 mg (20%), 構造不明物質 101 mg. I_4 の回収量 161 mg (32%).

BzCl の場合: ベンゼン溶出第一フラクションから VII, 第二フラクションから 6-(benzoyloxymethyl)phenanthridine (V_4), 第三フラクションから I_4' を得, CHCl_3 溶出フラクションからは I_4 を回収. 収量 V_4 292 mg (39%), I_4' 微量, VII 50 mg. I_4 の回収量 41 mg (8%). V_4 は MeOH から再結晶, 無色針状結晶. mp 129—130°. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 80.49; H, 4.83; N, 4.47. Found: C, 80.5; H, 4.8; N, 4.5. MS m/e : 313 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 211 (4.45), 220 (4.47), 246 (4.68), 251 (4.66)^s, 270 (4.05)^s, 291 (3.82), 299 (3.78)^s, 332 (3.16), 347 (3.09). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1270, 1732 ($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$). NMR (CDCl_3) δ : 5.97 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.15—8.70 (13H, m, aromatic proton).

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 50 年度科学研究費 (一般研究 C) によった. 元素分析を施行された 北村久代氏, 質量分析を施行された内田三夫氏に感謝する.

9) S.D. Lesesne, H.R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1897 (1942).

10) 林 英作, 星由利子, 薬誌, **87**, 651 (1967).