Indolizine 誘導体の合成とその反応 (第 2 報¹⁾)

倉田啓二, 栗屋博義, 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎

長崎大学薬学部²⁾

Synthesis of Indolizine Derivatives and Their Reactions. II¹⁾

KEIJI KURATA, HIROYOSHI AWAYA, YOSHINORI TOMINAGA,
YOSHIRO MATSUDA, and GORO KOBAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University²⁾

(Received October 12, 1977)

1-Azaindolizine derivatives (Va, b, c) were easily obtained by the reaction of dimethyl N-(2-methylpyridin-5-yl)dithiocarbimide (III) and α -halogenocarbonyl derivatives (ethyl bromoacetate, ω -bromoacetophenone, and ethyl bromocrotonate). 1-Azaindolizine derivatives (II, Va) were oxidized with perphthalic acid to afford 2-methylsulfonylimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives (VIa, b). Va was brominated with N-bromosuccinimide to ethyl 5-bromomethyl-2-methylthioimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate (XII), which reacted with ammonia and methylamine to afford dihydrodiazacycl[3.2.3]azine derivatives (XIII, XIV).

Keywords—indolizine; 1-azaindolizine; cycl[3.2.3]azine; dihydrodiazacycl[3.2.3]azine; α -halogeno carbonyl; dimethyl dithiocarbimide derivatives; pyridinium ylide

Indolizine 類は中心に窒素原子を有する安定な周辺 10π 電子系化合物である cycl[3.2.2]azine 類の合成原料として注目される化合物であり, 種々の方法により合成されている.³⁾ 著者らもすでに dimethyl dithiocarbimide 誘導体 (I) と α -halo carbonyl 化合物とにより収率良く 1-azaindolizine 誘導体 (II) を得ている.¹⁾ さらに indolizine 誘導体より cycl[3.2.2]azine 誘導体の合成,¹⁾ および quinolizine 誘導体の 6 位のメチル基の活性を利用した閉環反応により反芳香族性を有する周辺 12π 電子系化合物である 1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体の合成を報告している。

今回著者らは dimethyl N-(2-methylpyridin-5-yl)dithiocarbimide (III)³⁾ より 5 位にメチル基を有する 1-azaindolizine 誘導体 (V) を合成し, さらに V の 5 位のメチル基の活性を利用してその反応性の検討を行ない, 架橋 [11] アヌレノンである cycl[3.2.3]azine 誘導体 (XV), および窒素原子の孤立電子対を含む周辺 12π 電子系化合物である cycl[3.2.3]azine 誘導体 (XVI) の前駆体となる化合物 (XIII, XIV) を合成したので報告する。

著者らは III と α -halo carbonyl 化合物 (ethyl bromoacetate, ethyl bromocrotonate, ω -bromoacetophenone) により生ずる pyridinium 塩を中間成績体として, これを塩基で処理することにより生ずる pyridinium ylide のケテンチオアセタールのメチルチオ基との分子内閉環反応を検討した。

すなわち III と ethyl bromoacetate とを直接熔融後トリエチルアミンで処理すると融点 $78-80^\circ$ の淡黄色針状結晶 (Va) を得た。化合物 Va の元素分析値は $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ なる組成式に一致し, 赤外 (IR) スペクトル

1) 第 1 報: 間瀬田千香暁, 曾根正勝, 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **94**, 839 (1974)。

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

3) a) E.T. Borrows, D.O. Holland, *Chem. Rev.*, **42**, 638 (1948); b) W.L. Mosby, "Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms," Part I, Interscience, New York and London, 1961, p. 239; c) 松本澄, 有機合成化学, **32**, 731 (1974)。

4) a) H. Awaya, C. Maseda, Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1424 (1974); b) G. Kobayashi, Y. Matsuda, Y. Tominaga, C. Maseda, H. Awaya, K. Kurata, *ibid.*, **23**, 2759 (1975)。

5) E.B. Knott, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1644.

において 1685 cm^{-1} にカルボニル基の吸収を示している．また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて 2.66 ppm にメチル基およびメチルチオ基の 6 個のプロトンのシグナルがシングレットに見られ， $6.70, 7.28, 7.46\text{ ppm}$ に 3 個の骨格のプロトンのシグナルが見られる．以上の結果より Va の構造は 1-azaindolizine 誘導体である ethyl 5-methyl-2-methylthioimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate と決定した．pyridinium 塩 (IV) は吸湿性のため結晶として単離精製できなかった．

さらに III と ω -bromoacetophenone, ethyl bromocrotonate との反応により同様に対応する 1-azaindolizine 誘導体 (Vb, c) を得た．

Chart 1

次に 1-azaindolizine 誘導体 (II, V) の反応性の検討として過フタル酸によるメチルチオ基のスルホニル基への酸化を行なった．Va に 4 倍モルの過フタル酸を加え dimethoxyethane (DME) 中 4—5 日間 0° で放置すると融点 $95\text{—}97^\circ$ の淡黄色結晶 (VIb) を得た．化合物 VIb の元素分析値は $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ なる組成式に一致し，IR スペクトルにおいて 1730 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が見られ，NMR スペクトルにおいて 3.28 ppm にメチルスルホニル基のプロトンのシグナルがシングレットに見られる．以上の結果より VIb の構造はメチルチオ基がスルホニル基へ酸化された ethyl 5-methyl-2-methylsulfonylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate と決定した．化合物 II と 4 倍モルの過フタル酸を同様に処理すると，同じくスルホニル基へ酸化された化合物 VIa を得た．

先に Boekelheide らは 1-azaindolizine 誘導体 (VII) と dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) との反応により 1-azacycl[3.2.2]azine 誘導体 (VIII) を得ることを報告している.⁶⁾

著者らも同様に，VIa を 48% HBr と加熱することにより脱炭酸して得られる HBr 塩 (IX) をさらに K_2CO_3 で処理し，3 位および 5 位が無置換の 1-azaindolizine 誘導体 (X) を合成し，X を DMAD と反応させたが，期待される Diels-Alder 成環体である 1-azacycl[3.2.2]azine 誘導体 (XI) は得られなかった．

近年，Ceder,⁷⁾ 松本^{3c)} らにより cycl[3.2.3]azine 誘導体の合成が報告されている．著者らも化合物 Va を用い，その 5 位のメチル基のブロム化を行ない，さらにアミン類との閉環反応により新しい骨格を持つ cycl[3.2.3]-azine 類の前駆体となる化合物 (XIII, XIV) を合成した．

まず Va と 1.2 倍モルの N-bromosuccinimide (NBS) を触媒量の benzoyl peroxide の存在下， CHCl_3 中 3 時間還流すると，融点 $88\text{—}90^\circ$ の黄色針状結晶 (XII) を得た．化合物 XII の元素分析値は $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ なる組成式に一致し，NMR スペクトルにおいて Va の 5 位のメチル基のプロトンのシグナルが消失し，新たに 5.30 ppm にメチレン基のプロトンのシグナルがシングレットに見られることより，XII の構造は Va の 5 位のメチル基がブロム化された ethyl 5-bromomethyl-2-methylthioimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate と決定した．

6) V. Boekelheid, A. Miller, *J. Org. Chem.*, **26**, 431 (1961).

7) a) O. Ceder, B. Beijer, *Tetrahedron*, **30**, 3657 (1974); b) O. Ceder, B. Beijer, *Acta Chem. Scand.*, **B30**, 468 (1976); c) O. Ceder, B. Beijer, *Tetrahedron*, **32**, 173 (1976).

Chart 2

次に XII と過剰のアモニア水の MeOH 溶液を封管中 150° で 5 時間加熱すると、融点 256° の白色結晶 (XIII) を得た。化合物 XIII の元素分析値は C₁₀H₉N₃OS なる組成式に一致し、IR スペクトルにおいて 1660 cm⁻¹ にカルボニル基の吸収が見られ、NMR スペクトルにおいて XII のエチルエステル基のプロトンのシグナルが消失し、2.80 ppm にシングレットにメチルチオ基の、5.30 ppm にシングレットにメチレン基のシグナルがそれぞれ見られる。以上の結果より XIII はアモニアにより閉環反応を生起した化合物である 1,3-dihydro-4-methylthio-3-oxo-2H-2,5-diazacycl[3.2.3]azine と決定した。

Chart 3

さらに XII とメチルアミンを同条件下処理すると同様に閉環反応を生起した 1,3-dihydro-2-methyl-4-methylthio-3-oxo-2H-2,5-diazacycl[3.2.3]azine (XIV) を得た。

このように 1-azaindolizine 誘導体の反応の展開として新しい骨格を有する化合物である XIII および XIV を得ることができた。

XIII より架橋 [11] アヌレノンである 3-oxo-3H-2,5-diazacycl[3.2.3]azine (XV), および XIV より周辺 12 π 電子系化合物である 2-methyl-2H-2,5-diazacycl[3.2.3]azine (XVI) の合成を目的として、今後さらに検討していく予定である。

TABLE I. 1-Azaindolizine Derivative (V, VI, X, XII) and Dihydrodiazacycl-[3.2.3]azine Derivatives (XIII, XIV)

Compound	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)			IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)	NMR ppm	Mass m/e (M ⁺)
			C	H	N				
Va	78—80	85	57.58 (57.52)	5.64 5.60	11.79 11.71	1685 (C=O)	259 (4.29) 306 (3.66)	a) 1.45(3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.66(6H, s, CH ₃ and SCH ₃) 4.38(2H, q, OCH ₂ CH ₃) 6.70(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.28(1H, t, $J=8$ Hz, C ₇ -H) 7.46(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H)	250
Vb	105—107	80	68.06 (67.86)	5.00 4.99	9.92 9.70	1620 (C=O)	250 (4.30) 265 (4.34) 277 (4.30) 345 (3.79)	a) 2.46(3H, s, CH ₃) 2.54(3H, s, SCH ₃) 6.84(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.26—7.68(1H, m, C ₇ -H and C ₆ H ₈) 7.96(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H)	282
Vc	140—141	75	60.84 (60.69)	5.84 5.97	10.14 10.02	1690 (C=O)	254 (4.18) 275 (4.22) 290 (4.11) 364 (4.19)	a) 1.36(3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.76(3H, s, CH ₃) 2.82(3H, s, SCH ₃) 4.29(2H, q, OCH ₂ CH ₃) 6.28(1H, d, $J=16$ Hz, vinyl proton) 6.66(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.22(1H, t, $J=8$ Hz, C ₇ -H) 7.52(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 8.40(1H, d, $J=16$ Hz, vinyl proton)	276
VIa	137—139	70	49.24 (49.52)	4.51 4.38	10.44 10.52	1695 (C=O) 1135 (SO ₂)	240 (4.43) 245 (4.36) 290 (3.92) 308 (3.86) 320 (3.71, shoulder)	a) 1.50(3H, t, OCH ₂ CH ₃) 3.44(3H, s, SO ₂ CH ₃) 4.50(2H, q, OCH ₂ CH ₃) 7.19(1H, t, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₇ -H) 7.56(1H, t, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₇ -H) 7.84(1H, d, $J=8$ Hz, C ₈ -H) 9.35(1H, d, $J=8$ Hz, C ₅ -H)	268
VIb	95—97	80	51.05 (50.74)	5.00 4.96	9.92 10.04	1730 (C=O) 1140 (SO ₂)	220 (4.59) 288 (3.87)	a) 1.44(3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.60(3H, s, CH ₃) 3.28(3H, s, SO ₂ CH ₃) 4.46(2H, q, OCH ₂ CH ₃) 6.82(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.26(1H, t, $J=8$ Hz, C ₇ -H) 7.64(1H, d, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₈ -H)	282
IX	300	90	34.67 (34.32)	3.27 3.55	10.11 9.84	1150 (SO ₂)	220 (4.59) 278 (3.67) 293 (3.68)	b) 3.52(3H, s, SO ₂ CH ₃) 7.60—8.80(5H, m, C _{3,5,6,7,8} -H)	196
X	107—109	100	48.96 (49.03)	4.11 4.03	14.28 13.99	1126 (SO ₂)	220 (4.55) 279 (3.64) 290 (3.64)	a) 3.26(3H, s, SO ₂ CH ₃) 7.00(1H, t, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₇ -H) 7.40(1H, t, $J=8$ Hz, C ₆ -H or C ₇ -H) 7.72(1H, d, $J=8$ Hz, C ₈ -H) 8.22(1H, s, C ₃ -H) 8.24(1H, d, $J=8$ Hz, C ₅ -H)	196

XII	88—90	70	43.78 (44.09)	3.98 3.96	8.51 8.49	1682 (C=O)	265(4.49) 310(3.79, shoulder)	a) 1.49(3H, t, OCH ₂ CH ₃) 2.67(3H, s, SCH ₃) 4.48(2H, q, OCH ₂ CH ₃) 5.30(2H, s, CH ₂) 7.02(1H, d, J=8 Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.38(1H, t, J=8 Hz, C ₇ -H) 7.69(1H, d, J=8 Hz, C ₆ -H or C ₈ -H)	328, 330
XIII	256	65	54.77 (54.85)	4.14 4.15	19.17 19.11	1660 (C=O)	230(4.01) 269(4.12) 322(3.50)	b) 2.80(3H, s, SCH ₃) 5.30(2H, s, CH ₂) 7.40(1H, d, J=8 Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.74(1H, d, J=8 Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 8.05(1H, t, J=8 Hz, C ₇ -H)	219
XIV	150—152	70	56.63 (56.35)	4.75 4.85	18.01 17.92	1630 (C=O)	240(4.00) 271(4.09) 326(3.49)	a) 2.68(3H, s, SCH ₃) 3.06(3H, s, NCH ₃) 4.90(2H, s, CH ₂) 6.66(1H, d, J=8 Hz, C ₆ -H or C ₈ -H) 7.20—7.50(2H, m, C ₇ -H and, C ₆ -H or C ₈ -H)	233

a) CDCl₃, b) CF₃CO₂H.

実 験 の 部

融点は未補正, IR スペクトルは日本分光製 IRA-2 型, UV スペクトルは日立 EPS-2 型, Mass スペクトルは JEOL-JMS-01SG 型, NMR スペクトルは JNM-PS-100 型を用い, tetramethylsilane (TMS) を内部基準として δ 値で示した.

Dimethyl Dithiocarbimide 誘導体 (III) と α -Halo Carbonyl 誘導体との反応 (Va—c) 0.002 mol の II と 0.0024 mol の α -halo carbonyl 誘導体 (ethyl bromoacetate, ω -bromoacetophenone, ethyl bromoacetate) とを 60° で 6 時間熔融, 冷後トリエチルアミンで処理, 水を加えて沈殿物を吸引ろ取. Iso-PrOH から再結晶 (Table I 参照).

1-Azaindolizine 誘導体 (II, Va) と過フタル酸との反応 (VIa, b) II および Va 0.002 mol と過フタル酸 0.008 mol とを DME 中 0° で 100 時間放置する. その後 NaHCO₃ 水溶液で中和し, CHCl₃ で抽出する. 抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し, 残渣をアセトン-石油ベンジンから再結晶する (Table I 参照).

2-Methylsulfonylimidazo[1,2-a]pyridine Hydrobromide (IX) Va 0.002 mol に 48% HBr 10 ml を加え 130° で 4 時間加熱後, 溶媒を留去し析出する赤紫色結晶を MeOH より再結晶する (Table I 参照).

2-Methylsulfonylimidazo[1,2-a]pyridine (X) IX 0.002 mol を水 20 ml に溶かし, K₂CO₃ アルカリ性とし CHCl₃ で抽出する. 抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し, 析出する白色結晶をアセトン-石油ベンジンより再結晶する (Table I 参照).

X と DMAD との反応 X 0.002 mol と DMAD 0.004 mol とをキシレン中 5 時間還流後, 溶媒を留去する. 残渣をアセトン-石油ベンジンから再結晶すると融点 107—109° の白色結晶を得た. これは X と混融降下がなく原料回収であった (回収率 90%).

Ethyl 5-Bromomethyl-2-methylthioimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (XII) Va 0.005 mol と NBS 0.006 mol および触媒量の benzoyl peroxide とを CHCl₃ 中 3 時間還流する. 冷後, CHCl₃ 溶液を 10% NaOH 液で洗い, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去する. 残渣をアルミナカラムで精製する. ベンゼン流分より得られる淡黄色結晶をアセトン-石油ベンジンから再結晶する (Table I 参照).

1,3-Dihydro-4-methylthio-3-oxo-2H-2,5-diazacycl[2.3.2]azine (XIII) XII 0.005 mol を MeOH 20 ml に溶かし, 28% アンモニア水 20 ml を加え, 封管中 150° で 5 時間加熱する. 冷後, 溶媒を留去し, 析出する白色結晶を MeOH より再結晶する (Table I 参照).

1,3-Dihydro-2-methyl-4-methylthio-3-oxo-2H-2,5-diazacycl[3.2.3]azine (XIV) XII 0.005 mol を MeOH 20 ml に溶かし, メチルアミン水溶液 20 ml を加え, 封管中 150° で 5 時間加熱する. 溶媒留去後 CHCl₃ を加え, 水洗し, Na₂SO₄ で乾燥する. CHCl₃ を留去し析出する白色結晶を MeOH より再結晶する (Table I 参照).

謝辞 終りに元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV スペクトルの測定をされた大渡 優氏, NMR スペクトルの測定をされた稲田勝博氏, mass スペクトルの測定をされた山口憲昭氏に感謝します.