含窒素複素環化合物の研究 (第 39 報¹⁾) Quinoline 誘導体を原料とし 4 級塩を
經由する Cyclopropa[c]quinoline 誘導体の 2 Step 合成法

濱田喜樹, 杉浦道治

名城大学薬学部²⁾

Studies on Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds. XXXIX.¹⁾ 2 Step
Syntheses of Cyclopropa [c]quinoline Derivatives from Quinoline
Derivatives, *via* Quartanary Quinolinium Salts

YOSHIKI HAMADA and MICHIHARA SUGIURA

Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received November 20, 1978)

Application of dichlorocarbene to 1-alkylquinolinium halide (1), obtained easily from commercial quinoline derivatives and alkyl halide, in chloroform afforded 1,1-dichloro-3-methyl(or ethyl)-1a,2,3,7b-tetrahydro-2-(trichloromethyl)-1H-cyclopropa[c]quinoline derivatives (6) in a high yield, by the introduction of carbon chains into 2, 3, and 4 positions adjoining the ring nitrogen atom. Synthesis of 6 had hitherto been difficult, and the present method offers a novel two-step synthesis of 6 from commercial quinoline derivatives.

Treatment of 6 with lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran produced 1,1-dichloro-2-(dichloromethyl)-3-methyl(or ethyl)-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline and its treatment with conc. hydrochloric acid in methanol gave 1,1-dichloro-2-(methoxycarbonyl)-3-methyl(or ethyl)-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline. However, the compound (1c) having a benzyl group in 1-position failed to give a dichlorocarbene adduct, and the compounds (1k, m) having a nitro group in 5- or 6-position did form dichlorocarbene adducts.

Keywords—the von Braun reaction; carbene; cycloaddition; cyclopropa[c]-quinoline; phase transfer catalysis; pseudo-base

我々は含窒素複素環化合物研究の一環として quinoline 誘導体を原料とし 1-cyano-1,2-dihydro-2-methoxy-quinoline 誘導体の様な pseudo-base を經由する N 原子の β 位への置換基導入法を報告した.^{1,3)} 今回は quinoline 誘導体の 4 級塩に塩基を作用させることにより容易に生成する pseudo-base, 1-alkyl-1,2-dihydro-2-hydroxyquinoline 誘導体を中間体とし dichlorocarbene を用い N 原子の β 位への炭素鎖の導入を計った. その結果予想とは反し β, γ 位への付加反応の他に α 位にも炭素鎖の導入反応の進行した化合物が quinoline 誘導体から 2 step でしかも高収率で得ることができた. また quinoline 骨格の置換基および 4 級化 alkyl 基の $\alpha-\gamma$ 位への炭素鎖導入におよぼす影響についても検討を加えたところ知見が得られたので併せて報告する.

1-Methylquinolinium iodide (1a) を水に溶解し NaOH 液を加えると pseudo-base である 1,2-dihydro-2-hydroxy-1-methylquinoline (2a) を生成することが知られている.⁴⁾ 前報での 1-cyano-1,2-dihydro-2-methoxyquinoline と dichlorocarbene の反応例¹⁾ から 2a と dichlorocarbene の反応も十分期待され Chart 1 に示すごとく 3 を生成することが予想される. しかし 2a の 2 位の OH 基が H 原子となった 1,2-dihydro-1-methylquinoline と dichlorocarbene の反応例⁵⁾ からは 4, 5 の 2 種の生成物の可能性も考えられる. そこで何れの反応形式をとって 2a と dichlorocarbene の反応が進行するかを決定するため 1a を CHCl_3 に溶解し相間移動触媒⁶⁾

1) 第 38 報: 濱田喜樹, 杉浦道治, 薬誌, 99, 471 (1979).

2) Location: Yagoto-Urayama, Tempaku-cho, Tempaku-ku, Nagoya, 468, Japan.

3) 濱田喜樹, 杉浦道治, 薬誌, 98, 1 (1978); *idem, ibid.*, 98, 1081 (1978).

4) V. Simanek, V. Preininger, *Heterocycles*, 6, 475 (1977).

5) T. Greibrokk, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1663.

6) 木瀬秀夫, 妹尾 学, 有合成, 35, 448 (1977).

Chart 1

Chart 2

の存在下 NaOH 液と室温で攪拌放置したところ 3-5 は何れも得られず単一の生成物 A を高収率で得た。A の infrared spectrum (以下 IR) は OH 基の吸収がなく nuclear magnetic resonance (以下 NMR) は δ 3.16 に 3 位の N- CH_3 基の 3H 分のプロトンシグナルが singlet で、 δ 6.60—7.30 に 4H 分の芳香環に結合するプロトンシグナルが multiplet で、 δ 4.20 に 1H 分のメチンプロトンシグナルが $J=1$ Hz の doublet で、 δ 3.10 に 1H 分のメチンプロトンシグナルが $J=12$ Hz の doublet で、 δ 2.90 に 1H 分のメチンプロトンシグナルが $J=1$ Hz, 12 Hz の double doublets で観測される。Mass spectrum (以下 MS) は m/e 226 に Cl 原子 2 個を有するフラグメントピークを示し、元素分析値は $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}$ の組成をよく支持している。以上のスペクトル

データから A の構造は 1,1-dichloro-3-methyl-1a,2,3,7b-tetrahydro-2-(trichloromethyl)-1H-cyclopropa[c]quinoline (6a) または 1,1-dichloro-2-methyl-1a,2,7,7a-tetrahydro-7-(trichloromethyl)-1H-cyclopropa[b]quinoline (7) の何れかと推定される (Chart 2 参照). A を THF 中 LiAlH_4 で反応処理したところ CCl_3 基の還元された 1,1-dichloro-2-(dichloromethyl)-3-methyl-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline (8a)⁵⁾ が生成した. また A を CH_3OH 中 conc. HCl で CCl_3 基の加水分解を行うと 1,1-dichloro-2-(methoxycarbonyl)-3-methyl-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline (9a) を生成した. 以上の様に A から 8a, 9a を生成したことから A の構造は 7 ではなく 6a と決定した. この様に 1a から dichlorocarbene 発生条件下容易に生成する pseudo-base (2a) を中間体として dichlorocarbene を作用させたときは当初予想した 3—5 の何れの化合物も生成せず 6a のみを生成した. この反応機構は Chart 2 に示す様に 2a から 10a を経由し, 塩基性条件下 CHCl_3 より生成する CCl_3^- が反応し 11a を生成, 12a を経由し 6a を生成すると考えるとよく説明することができる. また 1a と同様 1-ethylquinolinium iodide (1b) から 1,1-dichloro-3-ethyl-1a,2,3,7b-tetrahydro-2-(trichloromethyl)-1H-cyclopropa[c]quinoline (6b) を生成した. 6b も 6a と同様, LiAlH_4 , CH_3OH 中 conc. HCl 処理により対応する 8b, 9b をそれぞれ生成した. また 1b から 6b 生成の際, 不安定中間体 1-ethyl-2-

Chart 3

(trichloromethyl)-1,2-dihydroquinoline (12b) を NMR スペクトルにより確認することができた。しかし 1-benzyl-quinolinium chloride (1c) からは対応する 6c は全く得られず polymerization のみ反応が進行した。この原因は恐らく 1-benzyl-2-hydroxy-1,2-dihydroquinoline (2c), 1-benzyl-1,2-dihydro-2-(trichloromethyl)quinoline (12c) がその構造上 benzyl 位に carbanion を生成し易いと思われ期待する dichlorocarbene の付加反応よりも polymerization が前報¹⁾ 同様進行したものと思われる。この様に quinoline から対応する 4 級塩を経由することにより 2 step で N 原子の α 位にも C-C bond を形成した cyclopropa[c]quinoline 誘導体を好収率で合成することができた。そこでこの反応の一般性を検討するため各種の 1-methyl-quinolinium iodide 誘導体を用い dichlorocarbene との反応を検討した。Chart 3 に示す様に 4-(または 6-, 7-)methyl, 6-methoxy, benzo[f]-quinoline から導かれる 4 級塩 (1d—h) からは 1a,b と同様に対応する 6d—h を生成した。しかし 8-methyl, benzo[h]quinoline から導かれる 4 級塩 (1i, j) からは polymerization のみ進行した。5-(または 6-)nitroquinoline から von Braun 反応を経由する方法では 1-cyano-1,2-dihydro-2-methoxy-5-(または 6-)nitroquinoline (15, 16) の 3,4 位の double bond の電子密度の低下から dichlorocarbene の付加反応が困難なことを報告した。¹⁾ 今回の方法を適用したところ 4 級塩 1k,m から dichlorocarbene が付加反応した 1,1-dichloro-3-methyl-7-(または 6-)nitro-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline (13k, m). および 1,1-dichloro-3-methyl-7-(または 6-)nitro-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline-2-one (14k, m) を生成した。13k, m, 14k, m の混合物を生成するのは 1k, m からの中間体 (2k, m) が不均化を起こし、対応する 17k, m, 18k, m の混合物となり、次いで dichlorocarbene の付加反応が進行したと考えると 13k, m, 14k, m, の生成をよく説明することができる (Chart 3 参照)。この様に NO₂ 基を有する 1k, m からも cyclopropa[c]quinoline 誘導体が生成するのはその反応中間体 17k, m, 18k, m が 15, 16 に比べて N 原子上の不對電子対により、3,4 位の double bond の NO₂ 基による電子密度の不足をよく補っているものと推定する。しかしながら quinaldine から導かれる 1,2-dimethylquinolinium iodide (1n) からは対応する cyclopropa[c]quinoline 誘導体を得ることができなかった。

尚 6a—h の立体構造は NMR において $J_{1a,7b}=10$ Hz であることから, C_{1a}-H, C_{7b}-H は前報で得た 3-cyano-1,1-dichloro-2-methoxy-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline¹⁾ と同様 *cis* 配位と思われる。しかし C_{1a}-H, C₂-H の配位については NMR から判別できず引き続き検討中である。

この様に我々は容易に入手可能な quinoline 誘導体から 4 級塩を経由することにより 2 step で、また NO₂ 基を置換基として有する原料からも N 原子の β 位へ炭素鎖を導入することができた。また N 原子の α 位にも CCl₃ 基を導入することもできた。今後は α 位に alkyl 基を有する cyclopropa[c]quinoline 誘導体の合成法の開発、および他の含窒素複素環化合物への本法の適用範囲を検討する予定である。

実 験 の 部

Gas chromatograph は 日本電子社製 JGC 20 KFP 型 FID 検出器を使用; ステンレスカラム 3 mm ϕ $\times$ 1 m; 液相: 10% silicone SE-30; 固定相: chromosorb W-AW-DMCS 60—80 mesh; carrier gas: N₂ 50 ml/min.

NMR は日本電子社製 JEOL PS-100 型, 内部標準として tetramethylsilane (TMS) を使用。

MS は日立製作所製 M-52 型を使用。

IR は日本分光社製 JASCO IRA-I 型を使用。

1,1-Dichloro-3-methyl(または ethyl, benzyl)1a,2,3,7b-tetrahydro-2-trichloromethyl-1H-cyclopropa[c]quinoline 誘導体 (6a,b, d—h, 13 k, m, 14 k, m) Quinoline, 2-(または 4-, 6-, 7-, 8-)methylquinoline, 6-methoxyquinoline, 5-(または 6-)nitroquinoline, benzo[f](または h)]quinoline と methyl iodide, ethyl iodide, benzyl chloride から得た 4 級塩 1a,^{7a)} b,^{7b)} c,^{7c)} d,^{7d)} e,^{7e)} f,^{7f)} g,^{7g)} h,^{7h)} i,⁷ⁱ⁾ j,^{7j)} k,^{7k)} m,^{7m)} n,⁷ⁿ⁾ 0.1 mol を

- 7) a) A. Hantzsch, *Chem. Ber.*, **42**, 68 (1909); b) W. Steinkopf, R. Bessaritsch, *J. Prakt. Chem.*, **109**, 230 (1925); c) Y. Mikhailenko, B. Minofév, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **61**, 2269 (1929) [*C.A.*, **24**, 5753 (1929)]; d) E.Q. Adams, H.L. Haller, *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 2389 (1920); e) Y. Hashimoto, K. Shibata, H. Sakamoto, *Nippon. Univ. J. Med.*, **2**, 229 (1960); f) G. Buchmann, E. Schroetter, *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 942 (1962); g) J.B. Cohen, K.E. Cooper, P.G. Marshall, *Proc. R. Soc. London, Ser. B*, **108**, 130 (1931); h) F.M. Hamer, M.I. Kelly, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 777; i) J. Packer, J. Vaughan, E. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 905 (1958); j) J.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2437; k) J. Deinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1325 (1946); m) R. Ito, Y. Hashimoto, H. Iida, M. Hamana, *Symposia on Enzyme Chem. (Japan)*, **4**, 32 (1950); n) E. Vongerichten, W. Rotta, *Chem. Ber.*, **44**, 1419 (1911).

TABLE I. Yield and Physical Properties of Dihydroquinoline and Cyclopropa[c]quinoline Derivatives

Starting material			Products													
Com- pounds No.	R	R ¹	Com- pounds No.	R ²	Yield (%)	NMR (10% solution in CDCl ₃) δ ^a)				Formula	Analysis (%)					
						C _{1a} -H	C ₂ -H	C _{7b} -H	{ N-CH ₂ -CH ₃ N-CH ₃ }		Other protons	Calcd. (Found)				
											C	H	N			
						(J _{1a,2} =1 Hz; J _{1a,7b} =10 Hz)										
1a-n

1g	CH ₃	6-OCH ₃	6g	CCl ₃	84.1 (d-d)	2.86 (d-d)	4.16(d)	3.06(d)	3.16(s)	3.76(s) ^{b)}	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₅ NO	41.56 (41.72)	3.22 3.04	3.73 4.01
1h	CH ₃	Benzo[f]	6h	CCl ₃	71.0 (d-d)	3.20 (d-d)	4.28(d)	3.56(d) ^{m)}	3.34(s)	—	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₅ N	48.56 (48.71)	3.06 2.98	3.54 3.49
1i	CH ₃	8-CH ₃	g)											
1j	CH ₃	Benzo[h]	g)											
1k	CH ₃	5-NO ₂	{		21.5	2.40 (m) ^{o)}	{		2.88(s)	—	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	48.36 (48.51)	3.69 3.58	10.25 9.91
			{		20.8	3.70 (d)	{							
1m	CH ₃	6-NO ₂	{		20.7	2.40 (m) ^{o)}	{		2.94(s)	—	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	48.36 (48.55)	3.69 3.47	10.25 10.14
			{		20.9	3.40 (d)	{							
1n	CH ₃	2-CH ₃	g)											
6a	CH ₃	H	8a^{w)}	CHCl ₂	79.6	2.80 (d-d)	3.95(d-d)	2.80(d)	2.95(s)	5.90(d)	—	—	—	—
6b	C ₂ H ₅	H	8b	CHCl ₂	85.7	2.78 (d-d)	3.96(d-d)	2.90(d)	(3.00—3.80(m) 1.20(t))		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₄ N	48.01 (48.28)	4.03 4.14	4.31 4.52
6a	CH ₃	H	9a^{v)}	COOCH ₃	82.1	2.62 (d-d)	4.22(d)	2.82(d)	2.82(s)	3.64(s) ^{w)}	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	54.55 (54.77)	4.58 4.76	4.89 5.12
6b	C ₂ H ₅	H	9b^{x)}	COOCH ₃	83.4	2.62 (d-d)	4.40(d)	2.88(d)	(2.80—3.80(m) 1.16(t))		C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂	56.00 (55.79)	5.04 5.11	4.66 4.75

a) s: singlet; d: doublet; d-d: double doublets; t: triplet; m: multiplet. b) MS: *m/e* 226 ($M^+ - CCl_3$). c) C₃-H: $J_{2,3}=6$ Hz, $J_{3,4}=10$ Hz. d) C₂-H: $J_{2,3}=6$ Hz. e) C₄-H: $J_{3,4}=10$ Hz. f) Identified with **6b** from IR spectra. g) Polymerized. h) C₇-CH₃. i) C₆-CH₃. j) C₅-CH₃. k) C₆-OCH₃. l) C₆-H. m) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1350 (NO₂). n) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1350 (NO₂). o) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1340 (NO₂), 1670 (CON<). p) $J_{2,3}=13$ Hz, $J_{1,2}=8$ Hz. q) $J_{2,2}=13$ Hz, $J_{1,2}=8$ Hz. r) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1350 (NO₂), 1670 (CON<). s) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1330 (NO₂). t) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1340 (NO₂), 1670 (CON<). u) Identified with **8a** from IR and NMR³⁾ spectra. v) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1760 (COOCH₃). w) O-CH₃. x) IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 1760 (COOCH₃).

CHCl_3 200 ml に溶解し 50% NaOH 液 100 ml, triethylbenzylammonium chloride 0.01 mol を加え室温にて 24 hr 攪拌放置. 水中へ注加, CHCl_3 層を分離, 水層より CH_2Cl_2 抽出したものと合わせ無水 MgSO_4 にて乾燥. CH_2Cl_2 留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーに付し CH_2Cl_2 にて溶出するフラクションを gas-liquid chromatography にてチェックしながら溶出分離. 収率および物理的性質の詳細は Table I 参照.

1-Ethyl-1,2-dihydro-2-(trichloromethyl)quinoline (12b) 1-Ethylquinolinium iodide (1b), CHCl_3 , 50% NaOH 液, triethylbenzylammonium chloride を上記同様の処方に加え室温にて 5 hr 攪拌放置. 水中へ注加, CHCl_3 層を分離, 水層より CH_2Cl_2 抽出したものと合わせ無水 MgSO_4 にて乾燥. CH_2Cl_2 留去, 残留物を Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーに付し CH_2Cl_2 にて溶出するフラクションより 12b を得. 収率および物理的性質の詳細は Table I 参照.

12b 0.1 mol を CHCl_3 200 ml に溶解, 50% NaOH 液, triethylbenzylammonium chloride 0.01 mol を加え室温にて 24 hr 攪拌放置, 上記同様処理. 6b を得. 収率および物理的性質の詳細は Table I 参照.

1,1-Dichloro-2-(dichloromethyl)-3-methyl(または ethyl)-1a, 2, 3, 7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline (8a,b) 6a (または 6b) 0.01 mol を無水 tetrahydrofuran (THF) 100 ml に溶解し氷冷下 LiAlH_4 0.05 mol を加え 5 hr 加熱還流. 氷冷下 sat. NH_4Cl 液で分解, THF 層を分離後, 水層より CH_2Cl_2 抽出したものと合わせ無水 MgSO_4 乾燥, 溶媒留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーに付し benzene にて溶出するフラクションより 8a (または 8b) を得. 収率および物理的性質の詳細は Table I 参照.

1,1-Dichloro-2-(methoxycarbonyl)-3-methyl(または ethyl)-1a, 2, 3, 7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline (9a,b) 6a (または 6b) 0.01 mol を CH_3OH 50 ml に溶解し conc. HCl 10 ml を加え 5 hr 加熱還流. 水中へ注加, CH_2Cl_2 抽出, CH_2Cl_2 抽出液を 5% NaHCO_3 液にて洗浄後無水 MgSO_4 にて乾燥, 溶媒留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーに付し CHCl_3 にて溶出するフラクションより 9a (または 9b) を得. 収率および物理的性質の詳細は Table I 参照.

謝辞 本研究に当り元素分析値の測定を担当された 名城大学分析センターの諸氏に謝意を表します.