

3-Cyano-4H-quinolizine-4-one 類の反応

小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 松永詔太郎
長崎大学薬学部¹⁾

Reaction of 3-Cyano-4H-quinolizine-4-ones

GORO KOBAYASHI, SUNAO FURUKAWA, YOSHIRO MATSUDA,
REIKO NATSUKI and SHOTARO MATSUNAGA
Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki¹⁾

(Received June 30, 1969)

In the reaction of 2-methylthio-3-cyano-4H-quinolizine-4-ones (I) and 2-amino-3-cyano-4H-quinolizine-4-one (II) with concentrated sulfuric acid, ethoxycarbonyl or cyano group in 1-position was found to be easily liberated. Catalytic reduction of ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (V) in acetic acid over platinum oxide afforded a tetrahydro compound (VI) and the same reaction repeated on VI in ethanol gave the hexahydro compound (VII). Reaction of 3-cyano-4H-quinolizine-4-ones (VIII) with orthoformic acid ester gave a compound (IX) while the reaction of VIII with formamide resulted in cyclization to X.

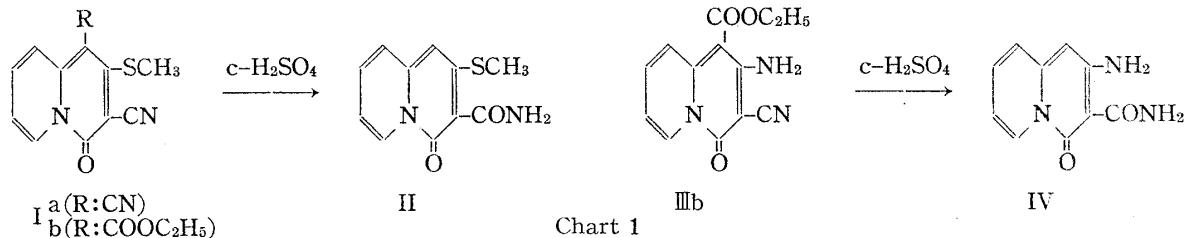
先に著者ら²⁾は 2-pyridineacetonitrile 誘導体に methyl 2,2-bis(methylthio)-1-cyanoacrylate を作用させ、3-cyano-4H-quinolizine-4-one 類を合成し得た。この化合物の反応性を吟味するために、濃硫酸による分解反応、酸化白金による還元反応、オルト巻酸エステルとの反応を検討したので、ここに報告する。

3-Cyano-4H-quinolizine-4-one 類と濃硫酸との反応

Ethyl 2-methylthio-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (Ib) を、濃硫酸中 30 分間加温すると、1 位の ethoxycarbonyl 基が脱離し、cyano 基が酸アミドに変化した 2-ethylthio-4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxamide (II) を与えた。また、1,3-dicyano-2-methylthio-4H-quinolizine-4-one (Ia) に同様の処理をしても、同一物質 II が得られる。また ethyl-2-amino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (IIIb) は濃硫酸と加温することにより、同様の反応を生起して、2-amino-4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxamide (IV) を与えた (Chart 1, Table I 参照)。

Ethyl 2-Benzylamino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate の酸化白金による接触還元

Boekelheide ら³⁾は、4H-quinolizine-4-one 誘導体を、酸性で酸化白金を用いて接触還元を行ない、pyridine 核の還元生成物を得、さらにこれをエタノール中、酸化白金を用いて接触還元を行ない、pyridone 核まで還元された 4H-quinolizidine-4-one 誘導体を与えたと報告している。また、Bohlmann ら⁴⁾は 4H-quinolizine-4-one 誘導体を、酢酸中、酸化白金で接触還元を行ない、quinolizine 核の還元生成物を与えたと報告している。そこで



1) Location: Bunkyo-machi 4-23, Nagasaki,

2) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 松永詔太郎, 薬誌, 89, 203 (1969).

3) V. Boekelheide, J. P. Lodge, J. Am. Chem. Soc., 73, 3681 (1951).

4) F. Bohlmann, N. Ottawa, R. Keller, Ann., 587, 162 (1954).

TABLE I

mp (C°)	Yield (%)	Analysis						IR (KBr) cm⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mμ (log ε)		
		Calcd.			Found						
		C	H	N	C	H	N				
II	257—258	74	56.41	4.30	11.96	56.76	4.46	11.49	3340 (N-H) 1650 (C=O) 1630	277 315 397 413 (4.31) (3.94) (4.17) (4.14)	
IV	286—287	63	59.10	4.46	20.68	59.13	4.61	20.56	3385 (N-H) 1650 (C=O) 1605	251 298 380 396 417 ^a (4.49) (4.33) (4.21) (4.21) (3.94)	

^a) shoulder

著者は ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (V)²⁾ を酢酸中、酸化白金を用いて接触還元を行なうと、2 mole の水素を吸収した。mp 129—130° の白色結晶 $C_{20}H_{21}O_3N_3$ (VI) を得た。

この化合物 VI の ultraviolet spectrum (UV spectrum) (EtOH) は、V に見られた長波長領域 391 mμ の吸収が消失し、6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-4-one 類の UV spectrum に類似している (Fig. 1 参照)。

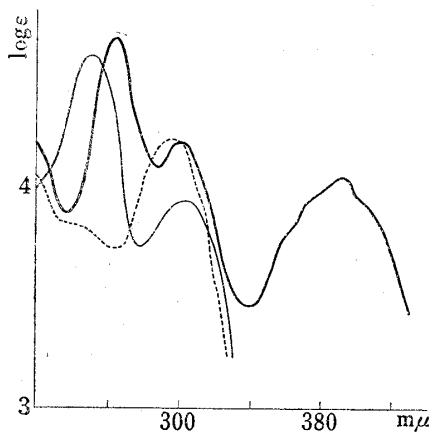


Fig. 1. Ultraviolet Spectrum (EtOH)
of V, VI and VII

—:V - - - :VI ·····:VII

また、VI の nuclear magnetic resonance (NMR) (T.F.A.A) では、V に存在した 4 個に相当する芳香族プロトンの signal が消失し、新たに脂肪族領域に 8 個に相当するプロトンの signal が見られる (Fig. 2 参照)。

以上のことにより VI は、ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate と確定した。つぎに VI をエタノール中、酸化白金を用いて接触還元を行なうと、さらに 1 mole の水素を吸収して、mp 162—164° の白色結晶 $C_{20}H_{23}O_3N_3$ (VII) を与えた。VII の UV spectrum を VI の UV spectrum と比較すると、VI に存在した 251 mμ の吸収が消失している (Fig. 1 参照)。また VII の NMR (T.F.A.A) を VI の NMR と比較すると、脂肪族領域に 2 個のプロトンに相当する signal が新たに出て来ている (Fig. 2 参照)。また VII の infrared spectrum (IR spectrum) (KBr) において、エステルの吸収が、1720 cm⁻¹ に、アミドの吸収が、1630 cm⁻¹ に存在する。以上の結果から VII の構造は、ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate であると確定した (Chart 2, Table II 参照)。

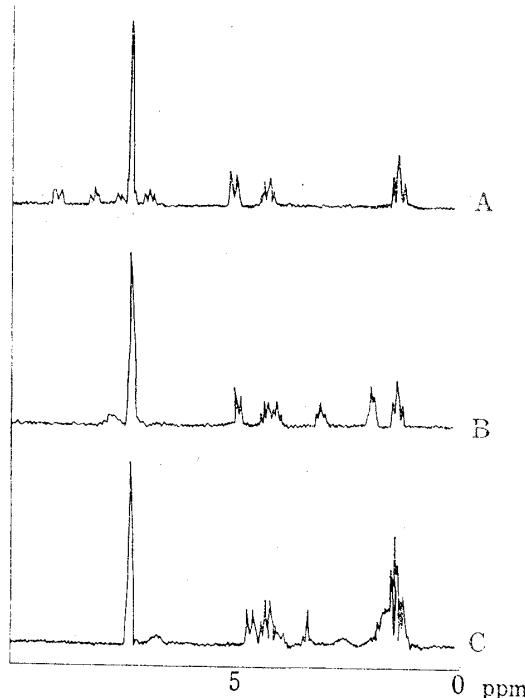


Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum ($CDCl_3$) of V, VI and VII
[A]: V [B]: VI [C]: VII

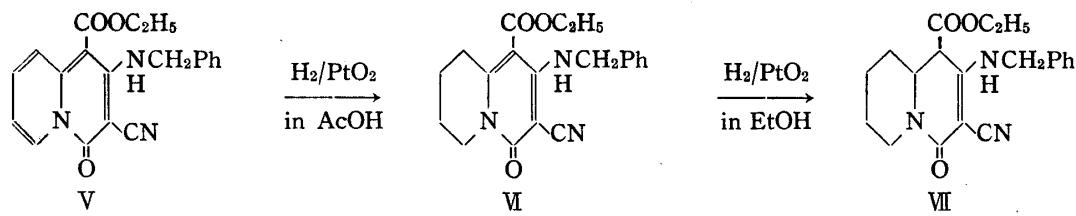


Chart 2

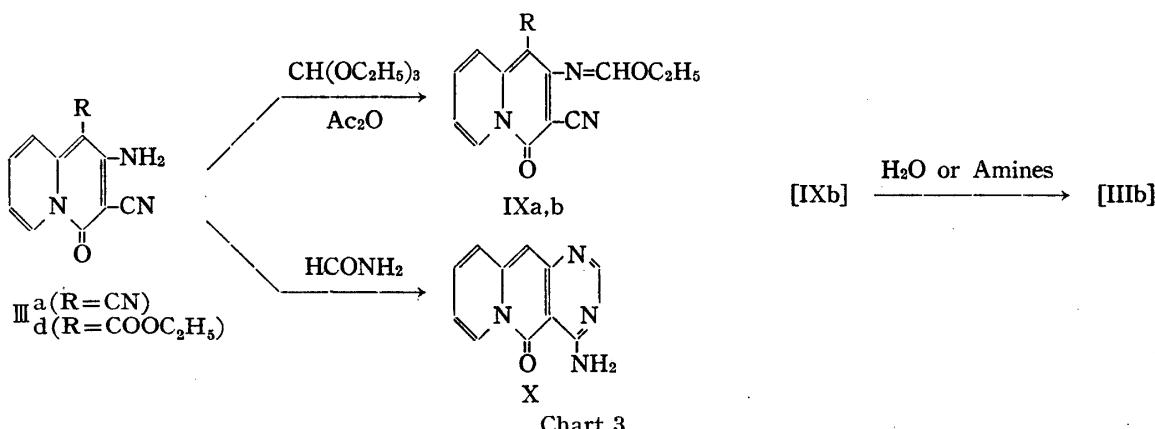
TABLE II

mp (°C)	Yield (%)	Analysis						IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)		
		Calcd.			Found						
		C	H	N	C	H	N				
V	129—130	75	68.36	6.02	11.96	67.76	6.22	11.91	3280 (N-H) 2195 (C≡N) 1675 (C=O) 1640	251 (4.61) 306 (3.94)	
VII	162—164	80	67.97	6.56	11.89	67.42	6.64	11.83	3280 (N-H) 2195 (C≡N) 1720 (C=O) 1630 ^a	245 ^a (3.82) 296 (4.21)	

a) shoulder

2-Amino-3-cyano-4H-quinolizine-4-one 類とオルト蟻酸エステル、ホルムアミドとの反応 オルトアミノニトリル類の反応として、Taylor⁵⁾ はオルト蟻酸エステルを反応させ、ethoxymethyleneamino 化合物を得、これにさらにアミン類を反応させて、閉環生成物を得ている。また、オルトアミノニトリル類とホルムアミドを反応させて、閉環生成物を得ている。そこで著者らは、2-amino-3-cyanoquinolizin-4-one 類 (IIIa, b) を、無水酢酸中、オルト蟻酸エステルと 140° で還流することにより、2-ethoxymethyleneamino-3-cyano-4H-quinolizine-4-one 類 (IXa, b) を与えた。化合物 IXb は不安定な化合物で、水が存在すると容易に化合物 IIIb にもどってしまうし、また、種々のアミン類との反応でも、閉環生成物を与えず、ethoxymethylene 基が脱離した IIIb を与えた。また、IIIb を過剰のホルムアミドと 200° で還流すると、11 位の脱 ethoxycarbonyl を起した閉環生成物 (X) を与えた (Chart 3, Table III 参照)。

IIIb, IXb, X の UV spectrum (EtOH) を比較すると、Fig. 3 に示すようになる。また X の NMR (T. F.A.A.) では、Ib に見られた 4 個に相当する芳香族プロトンの signal のほかに、8.93 ppm に singlet で 2 位のプロトン、7.10 ppm に singlet で 11 位のプロトンの signal が新たに見られる (Fig. 4 参照)。



5) E.C. Taylor, A. McKillop, S. Vromen *Tetrahedron*, **23**, 885 (1967).

TABLE III

mp (°C)	Yield (%)	Analysis						IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mμ (log ε)		
		Calcd.			Found						
		C	H	N	C	H	N				
IXa	195—196	62	63.15	3.79	21.04	62.73	4.02	20.76	2200 (C≡N) 1680 (C=O)	252 (4.48) (3.99) (3.81) (4.21)	
IXb	133—134	67	61.33	4.83	13.41	61.11	5.05	13.56	2209 (C≡N) 1670 (C=O) 1640	250 (4.40) (4.13) (3.67) (4.20)	

a) shoulder

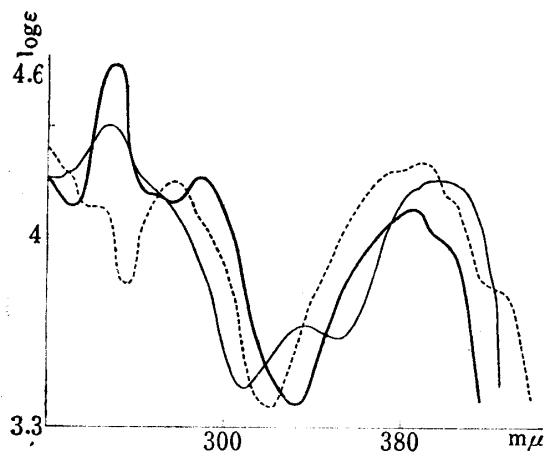


Fig. 3. Ultraviolet Spectrum (EtOH) of IIIb, IX and X

—: IIIb —: IX - - - : X

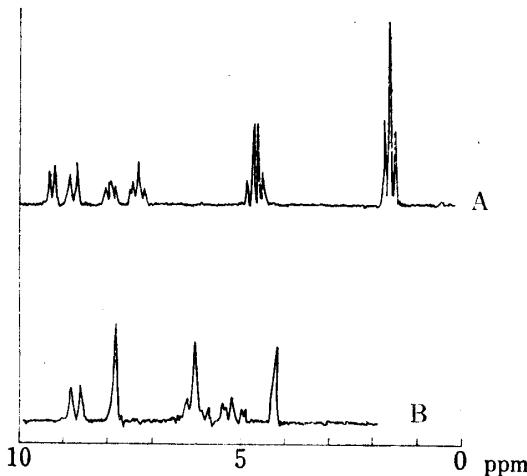


Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum (T.F. A.A. of IIIb and X)

A: IIIb B:X

これらの反応により、著者らが合成し得た quinolizine 誘導体は、1 位が活性であること、pyridine 核は一般的な 4H-quinolizine-4-one 類と同様に還元されるが、pyridone 核の方は還元されにくいという事実を見出した。また、一般のオルトアミノニトリル化合物としての反応性を有することも明らかにすることができた。

実験の部

2-Methylthio-4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxamide (II) i) 法 Ethyl 2-methylthio-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate 0.5 g を濃硫酸 10 ml に溶解し、水浴上 30 min 加温、冷後、反応液を氷水に注入し、析出する沈殿を沪取、水洗乾燥後、MeOH より再結晶、黄色結晶 (Table I 参照)。

ii) 法 1,3-Dicyano-2-methylthio-4H-quinolizine-4-one 0.5 g を濃硫酸 10 ml に溶解し、水浴上 2 hr 加温後、i) 法と同様の処理を行なうと得られる。

2-Amino-4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxamide (IV) Ethyl 2-amino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate 1.5 g を濃硫酸 30 ml に溶解し、水浴上 1 hr 加温、冷後、氷水に注入し、析出した結晶を沪取、水洗乾燥後、MeOH より再結晶 (Table I 参照)。

Ethyl 2-Benzylamino-3-cyano-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VI) Ethyl 2-benzylamino-3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate 1.0 g と酸化白金 0.1 g を酢酸 40 ml に溶かし、水素気流中、接触還元を行なう。水素 2 mole を吸収したところで触媒を沪去し、酢酸を減圧留去後、水を加え、析出する白色針状結晶を沪取、水洗乾燥後、MeOH より再結晶 (Table II 参照)。VI の NMR (in T.F.A.A.) δ =7.31 (5H, singlet, C₆H₅)，4.95 (2H, doublet, -CH₂-)，4.45—3.9 (4H, multiplet, 6-H₂, -CH₂-), 3.0 (2H, triplet, 9-H₂), 1.87 (4H, multiplet, 7-H₂, 8-H₂), 1.3 (3H, triplet, -CH₃)。

Ethyl 2-Benzylamino-3-cyano-4-oxo-1,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-quinolizine-1-carboxylate (VII) 化合物 VI 1.0 g と酸化白金 0.1 g を EtOH 50 ml に溶解し、水素気流中接触還元を行ない、水素 1 mole を吸収後、

反応液を加温し、結晶を溶解して、熱時触媒を沪去、析出する結晶を EtOH より再結晶、白色粒状結晶 (Table II 参照)。VII の NMR (in CDCl₃)、δ=7.3 (5H, singlet, -C₆H₅), 4.15—1.68 (17H, multiplet -CH₂-、≡CH)

1,3-Dicyano-2-ethoxymethyleneamino-4*H*-quinolizine-4-one (IXa) 1,3-Dicyano-2-amino-4*H*-quinolizine-4-one 0.5 g と ethyl orthoformate 20 ml を 140° で 20 hr 還流、反応液を減圧濃縮し、析出する黄色結晶を MeOH より再結晶 (Table III)。

Ethyl 2-Ethoxymethyleneamino-3-cyano-4-oxo-4*H*-quinolizine-1-carboxylate (IXb) Ethyl 2-amino-3-cyano-4-oxo-4*H*-quinolizine-1-carboxylate 0.5 g と ethyl orthoformate 10 ml、無水酢酸 10 ml を 140° で 20 hr 還流、反応液を減圧濃縮し、残渣をアルミナクロマトグラフィーにかけて、ベンゼン流出部分を EtOH より再結晶 (Table III 参照)。

4-Amino-5-oxo-5*H*-pyrimido[4,5-*b*]quinolizine (X) Ethyl 2-amino-3-cyano-4-oxo-4*H*-quinolizine-1-carboxylate 1.0 g と formamide 20 ml を 200° で 3 hr 還流、反応液を減圧濃縮、黒褐色残渣を CHCl₃ 抽出、芒硝乾燥後、CHCl₃ 留去、残渣を CHCl₃ でアルミナクロマトグラフィーにかけ、CHCl₃ 流出部分の黄色結晶を MeOH より再結晶。mp 256.5—258°、收量 78%。Anal Calcd. C₁₁H₈ON₄ (X): C, 62.25; H, 3.80; N, 26.40. Found: C, 62.15; H, 3.92; N, 25.91. IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1665, ν_{N-H} 3340. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 229 (4.22), 241 (4.09), 276 (4.18), 389 (4.26), 425 (3.79). NMR (in T.F.A.A.) δ=9.38 (H, doublet, 7-H), 8.93 (H, singlet, 2-H), 7.4—8.1 (3H, multiplet, 8-H, 9-H, 10-H).

謝辞 終わ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山口憲昭氏、NMR スペクトルの測定をされた太田和子氏に感謝の意を表します。