

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (9) 1115 ~ 1117 (1967)

UDC 547.852.7.07

190. 林 英作, 赤堀幸男, 渡部誉子: Cinnoline 誘導体に関する研究 (第1報)

ジメチルスルフォキシド中における 4-(Methylsulfonyl)cinnoline

とシアン化カリウムとの反応について

Eisaku Hayashi, Yukio Akahori, and Takako Watanabe: Cinnolines. I.

On the Reaction of 4-(Methylsulfonyl)cinnoline with
Potassium Cyanide in Dimethyl Sulfoxide.

(Shizuoka College of Pharmacy*¹)

When 4-(methylsulfonyl)cinnoline (I) and potassium cyanide are reacted in dimethyl sulfoxide, 4-cinnolinecarbonitrile (IV) is produced quantitatively at a reaction temperature of 20°C, while the temperature is raised to 100°C, 4,6-cinnolinedicarbonitrile (V) is produced. (Table I). V is also prepared by reacting both IV and potassium cyanide in dimethyl sulfoxide at 100°C. Therefore, the reaction process is suggested as is shown in Chart 2. The determination of the structure V is made by means of NMR spectrum (Table II).

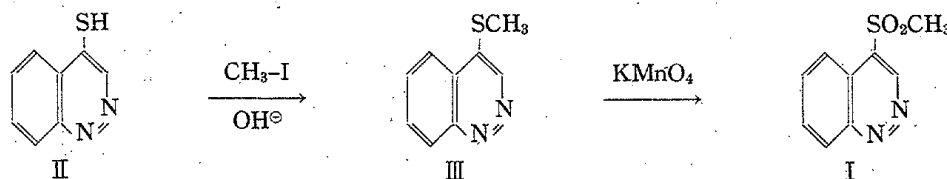
(Received April 22, 1967)

すでに林, 東野, 飯島, 大石等は quinazoline, quinoxaline, phthalazine およびそれらの誘導体に関する有機化学的研究を行ない, いくつかの成果を報告してきた. これら benzodiazine に関する研究の一環として Cinnoline およびその誘導体にも研究素材の範囲をひろげ, 本報告をその第1報とする.

さきに林, 宮城島等¹⁾ はジメチルスルフォキシド中で 2-(methylsulfonyl)quinoxaline とシアン化カリウムとを反応させると 2-quinoxalinecarbonitrile が生成することを報告した. これに対比して 4-(methylsulfonyl)cinnoline (I) とシアン化カリウムとの反応について検討を行なった.

ここに用いる I は 4-cinnolinethiol (II) をメチル化して 4-(methylthio)cinnoline (III) とし, これを過マンガン酸カリウムで酸化すれば得られる.

Chart 1.



I 1 モルとシアン化カリウム約 3 モルとをジメチルスルフォキシド中 20° で 10 min. 反応させると I の $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ 基はほぼ定量的に $\text{CN}^\ominus$ によって置換されて 4-cinnolinecarbonitrile (IV) が生成する (95%). この反応温度で反応時間を 1 hr. に延長しても副反応は全く行なわれない (IV の収量 98%). 反応温度を 70° に上げ 10 min. 反応させると IV の収量は若干低下する (82%) が, IV 以外のものは捕捉されない. この反応温度で反応時間を 30 min. に延長すると IV の収量はさらに若干低下する (68%) が, 反応温度を 100° に上げると反応時間 10 min. で IV の収量は著るしく低下し (13%), 同時に 4,6-cinnolinecarbonitrile (V) が生成する (26%). 反応時間を 30 min. ~ 4 hr. に延長すると IV は全く捕捉されず V のみが得られる. しかし V の収量は低く一定しない (11~29%) (Table I).

また IV をジメチルスルフォキシド中でシアン化カリウムと 100° に加熱しても V が生成する. 以上の結果, この反応の過程を Chart 2 のように推定する.

*¹ Oshika, Shizuoka.

1) 林, 宮城島: 本誌, 87, 826 (1967).

TABLE I. Reaction of 4-(Methylsulfonyl)cinnoline (I) with Potassium Cyanide in Dimethyl Sulfoxide

Reaction temp. (°C)	Reaction time	Yield (%)	
		IV	V
20	10 min.	95	—
20	1 hr.	98	—
70	10 min.	82	—
70	30 min.	68	—
100	10 min.	13	26
100	30 min.	—	13
100	1 hr.	—	28
100	4 hr.	—	11

Chart 2.

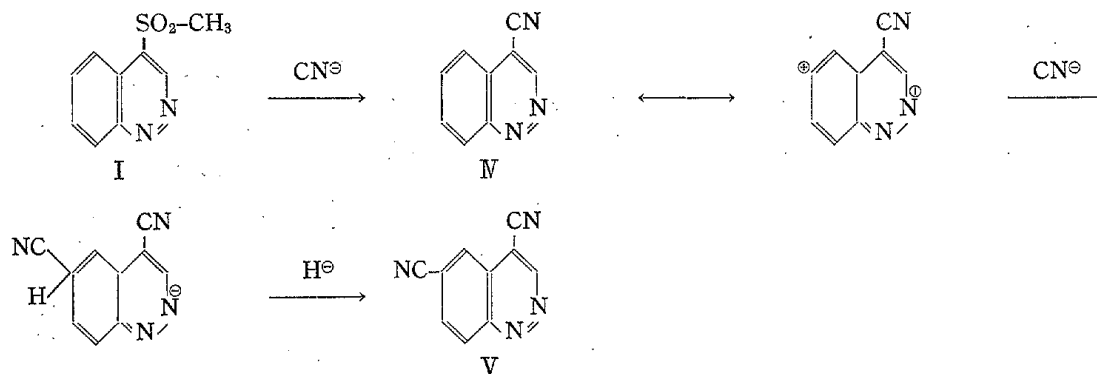


Chart 2 の最終過程で脱離する水素陰イオンに対してなにが受容体として作用するかは明らかでない。なお V の構造はつぎのように核磁気共鳴 (NMR) スペクトルによって判定した。まず cinnoline の NMR スペクトルは 0.68τ に 3 位プロトンに起因する doublet を示し、4 位プロトン 2.2τ との coupling ($J_{3,4}=6$ c.p.s.) が認められる。5, 6 および 7 位のプロトンは $2.10\sim 2.25\tau$ の multiplet として現われ 4 位プロトンの doublet と重なっており、8 位プロトンは 1.45τ の multiplet として認められる。この 8 位プロトンの化学シフトおよび分裂の状態は quinoline についての知見^{2,3)} と合致している。つぎに cinnoline の 4 位に $-\text{CN}$ 基のある IV では 3 位プロトンが cinnoline の 3 位プロトンに比して 0.2 p.p.m. 低磁場に移行し 0.48τ の singlet として認められ、5, 6 および 7 位のプロトンは $1.68\sim 2.06\tau$ multiplet として認められる。したがって IV の 8 位プロトンは cinnoline の相当するプロトンより 0.15 p.p.m. 低磁場に移行した 1.30τ の multiplet に対応する。最後に V の NMR スペクトルは 0.35τ に 3 位プロトンに由来する singlet を示し、 1.15 , 1.42 および 1.88τ に ABC 型の 3 対の quartet が認められる。この coupling constant は 8.8 , 1.8 , 0.7 c.p.s. であって、これらをそれぞれ *ortho*, *meta* および *para* 位間の coupling と考えることができる。したがって V には 6 位または 7 位に $-\text{CN}$ 基が導入されていることになる。もし 7 位置換体であると仮定すると、coupling constant の組合せより、もっとも低磁場側の 1.15τ の quartet が 5 位プロトンに相当し、 1.42τ の quartet は 8 位プロトンに、 1.88τ の quartet は 6 位プロトンに相当することになる。この場合 $-\text{CN}$ 基に隣接する 8 位プロトンが 5 位プロトンよりも高磁場側にシグナルを与え、さらに IV の 8 位プロトンより 0.12 p.p.m. 高磁場に移行していることになる。一方 6 位置換体であると考え、 1.15 , 1.42 および 1.88τ の各シグナルは Table II に示す通り、それぞれ 8, 5 および 7 位のプロトンに対応し、上記の 7 位置換体であると仮定した場合に比して著しく合理的である。よって V は 4,6-cinnolinedicarbonitrile であると考えられる。

2) T. Schaffer: Can. J. Chem., **39**, 1864 (1961).3) F.A.L. Anet: J. Chem. Phys., **32**, 1274 (1960).

TABLE II. Chemical Shifts^{a)} of Cinnoline, 4-Cinnolinecarbonitrile and 4,6-Cinnolinedicarbonitrile

Compound	H ₃	H ₈	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇
Cinnoline	0.68(d)	1.45(m)		2.10~2.25(m)		
4-Cinnoline-carbonitrile (IV)	0.48(s)	1.30(m)	—		1.68~2.06(m)	
4,6-Cinnoline-dicarbonitrile (V)	0.35(s)	1.15(q) ^{b)}	—	1.42(q) ^{c)}	—	1.88(q) ^{d)}

a) τ -value (p.p.m.) in CDCl₃b) J_{7,8}=8.8 c.p.s., J_{5,8}=0.7 c.p.s.c) J_{6,7}=1.8 c.p.s., J_{5,8}=0.7 c.p.s.d) J_{7,8}=8.8 c.p.s., J_{6,7}=1.8 c.p.s.

実験の部

4-(Methylthio)cinnoline (III) 4-cinnolinethiol (II)⁴⁾ 58.0 g. を 2N NaOH 320 ml. に溶かし、周囲を氷で冷しよく攪拌しながら MeI 70.0 g., ベンゼン 580 ml. の溶液を少しずつ加えてゆく。全部加え終わったら析出する結晶を回収、水洗、乾燥、ベンゼン+石油ベンジンから再結晶。無色針状結晶。m.p. 94° (lit.⁴⁾ 93~95°). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 225 (4.50), 323 (3.91) (shoulder), 334 (4.00). 収量 54.5 g. (86%).

4-(Methylsulfonyl)cinnoline (I) III 60.0 g. を AcOH 180 ml. に溶かし、これに H₂O 720 ml. を加え、周囲を氷で冷す。III が析出するが、よく攪拌し、反応液の温度を 15~18° に保ちながら、KMnO₄ の粉末 66.0 g. を少しずつ加えてゆく。全量加え終わるのに 1.5~2 hr. を要する。その後室温で 1 hr. 攪拌をつづける。反応終了後飽和 NaHSO₃ 溶液を加えて反応液の色を脱色し、CHCl₃ で抽出、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒を留去。得られる結晶はベンゼンから再結晶。黄色針状結晶。m.p. 178°. C₉H₅O₂N₂S (I) Anal. Calcd.: C, 51.89; H, 4.03; N, 13.51; S, 15.06. Found: C, 51.9; H, 3.9; N, 13.4; S, 15.3. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1315, 1140 (-SO₂-), UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 234 (4.51), 304 (3.54), 324 (3.46) (shoulder), 390 (2.44). 収量 56.0 g. (79%).

I とシアン化カリウムとの反応 I 500 mg. を Me₂SO 27 ml. に溶かし KCN 500 mg. を加えてつぎの条件下で攪拌下に反応を行なう。i) 20°, 10 min. ii) 20°, 1 hr. iii) 70°, 10 min. iv) 70°, 30 min. v) 100°, 10 min. vi) 100°, 30 min. vii) 100°, 1 hr. viii) 100°, 4 hr. 反応終了後、水 30 ml. を加え CHCl₃ で抽出、水洗、Na₂SO₄ で乾燥溶媒、を留去、得られた結晶はベンゼンを溶媒として活性 Al₂O₃ のカラムを通して精製。つぎのものを得る。4-cinnolinecarbonitrile (IV), 淡黄色針状結晶 (ベンゼン+石油ベンジンより)。m.p. 146.5°. C₉H₅N₃ Anal. Calcd.: C, 69.67; H, 3.25; N, 27.09. Found: C, 69.8; H, 3.0; N, 27.6. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2236 (-C≡N). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 235 (4.55), 309 (3.61), 333 (3.51) (shoulder), 3.90 (2.38) (shoulder). 4,6-cinnolinedicarbonitrile (V), 黄色針状結晶 (ベンゼン+石油ベンジンより)。m.p. 179°. C₁₀H₄N₄ Anal. Calcd.: C, 66.66; H, 2.24; N, 31.10. Found: C, 66.7; H, 2.3; N, 31.1. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2236 (-C≡N). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 239 (4.57), 298 (3.71), 307 (3.73), 334 (3.51), 347 (3.54), 410 (2.33). IV が V よりさきに溶出される。収量 i) IV 353 mg. (95%), ii) IV 364 mg. (98%), iii) IV 304 mg. (82%), iv) IV 255 mg. (68%), v) IV 49 mg. (13%), V 111 mg. (26%), vi) V 55 mg. (13%), vii) V 120 mg. (28%), viii) V 48 mg. (11%) (Table I).

IV とシアン化カリウムとの反応 IV 500 mg. を Me₂SO 27 ml. に溶かし KCN 500 mg. を加えてつぎの条件下で攪拌下に反応を行なう。i) 100°, 10 min., ii) 100°, 30 min., iii) 100°, 1 hr. 反応終了後は I と KCN との反応の場合と同様に処理。収量 i) V 103 mg. (18%) のほか、IV 74 mg. (15%) を回収。ii) V 43 mg. (12%), iii) V 40 mg. (11%).

NMR 測定 CDCl₃ 中 4~10% 濃度で室温測定。精密測定は one sample NMR control 方式による。日本電子 C-60H 高分解能 NMR 装置を使用。

本研究の研究費の一部は昭和 41 年度文部省科学研究費(機関研究および特定研究 (I)) によった。貴重な試料を頂いた国立衛生試験所 鈴木郁生博士に感謝する。また元素分析を施行された成田九州男、鈴木浩子、加藤智枝、UV スペクトルを測定された山本佳苗の諸氏に感謝する。

静岡薬科大学

4) R. N. Castle, H. Ward, N. White, K. Adachi: J. Org. Chem., 25, 570 (1960).