

# アザアズレン環を縮環した多環系の構築に関する研究

平成21年3月

小泉 和也

山口大学大学院医学系研究科

アザアズレン環を縮環した多環系の  
構築に関する研究

山口大学大学院 医学系研究科

応用分子生命化学系専攻

小泉 和也



# 学位論文内容の要旨

学位論文題目	アザアズレンを縮環した多環系の構築に関する研究
氏名	小泉 和也

複素環化合物は有機化合物の中でもその半分を占め、複素環化合物の化学は有機化学における重要な一大分野を築いている。中でも含窒素複素環化合物やその金属錯体は、生物活性を示す物質が多いことや、色素、蛍光プローブ、光線力学療法の観点から幅広く研究されている。含窒素5員7員双環化合物である1-アザアズレンは高いHOMOと低いLUMOを持つ特異な $\pi$ -電子系を有することから、その物性に興味が持たれると共に生物活性の発現が期待され多くの研究が行われてきた。このアザアズレン系への複素環の縮合やヘテロ原子を含む側鎖の導入により $\pi$ 電子系に大きな摂動を与えると、新規な物性の発現が期待される。また、得られるアザアズレン誘導体やその縮環体は新規な生物活性を有するリード化合物となることが予想される。さらに、1-アザアズレン特有の電子構造を考慮すると、1-アザアズレン誘導体の金属錯体は特異な機能性を有することが推定される。上記のことを踏まえ、本研究では新規リード化合物及び機能性物質としての1-アザアズレン誘導体の合成を行った。

第2章では、新規アザアズレン誘導体である2,3-ジホルミル-1-アザアズレンの反応を活用して、3環性の新規な非交互共役縮合複素環系の開拓を行ったことについて述べる。

第3章では、これまで困難であったヘテロアリアルミノ化反応がPd触媒を用いる方法を適用することにより容易に進行することを見出し、多様な複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン類の合成に成功したことについて述べる。これにより、一般的な2-クロロ-1-アザアズレン誘導体を用いてヘテロアリアルミノ化が確立できた。

第4章では、ヘテロアリアルミノ化反応の拡張として、1-アザアズレンのヘテロアリアルメルカプト化反応の検討について述べる。この反応は塩基を用いた $S_NAr$ 反応により進行し、*S*-アリアル体を高収率で合成できた。この反応においては2-クロロ-1-アザアズレン誘導体の3位の置換基による影響の他にも、基質の溶解性、硫黄アニオンの発生のし易さが収率に大きく影響することがわかった。

第5章では、第3章、第4章で得られた複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体や複素芳香環置換メルカプト-1-アザアズレン誘導体の環化反応により、多様な含窒素縮合多環複素環系の構築に成功したことについて述べる。また、3-ニトロ-1-アザアズレン誘導体から発生させたナイトレンのC-H挿入反応を利用した環化反応についても述べる。

第6章では、上記により得られた複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体及びその縮環体などのHeLa S3細胞等に対するアッセイを行い、抗腫瘍活性物質を見出したことについて述べる。

第7章では第3章で述べた手法により得られたジ(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミン及びその金属錯体の合成、及び各種スペクトルや分子軌道計算から得られた金属錯体の分子構造の推察について述べる。この際、ジ(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミンは弱い蛍光を示すことがわかった。

本研究により、1-アザアズレン誘導体の2位にヘテロアリアルミノ基及びヘテロアリアルメルカプト基を導入する一般的で容易な方法を確立できた。さらに、得られた複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体をポリリン酸-オキシ塩化リン混合溶媒中で加熱する事により、新規な4~5環性ラクタムを合成することにも成功した。合成したアザアズレン誘導体の中には抗癌活性を持つものも見出され、アザアズレン誘導体が新規リード化合物となりうることを示した。また、ジ(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミンの亜鉛錯体は赤色領域に大きな2つの吸収を持っており、有用な色素となる可能性が示唆された。本研究は種々のアザアズレン誘導体の合成及び物性検討が、生理活性の開拓や機能性化学分野の更なる発展へと連なることを示すものである。





## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目 Construction of 1-Azaazulene-fused Polycyclic Systems

氏 名 KOIZUMI Kazuya

Heterocycles, which are covering half of organic compounds, are well known to play a crucial role in the metabolic processes of organisms and in the field of functional material chemistry. Especially, nitrogen containing heterocycles and its complexes are attracted much attention of chemists because of their medicinal properties and industrial applications such as drugs, dyes, biosensors and photodynamic therapy.

1-Azaazulenes, nitrogen containing fused heterocycles consisting of five-membered ring and seven-membered ring, have been investigated extensively from the chemical, physical and pharmaceutical points of view due to their remarkable  $\pi$ -electron system having low HOMO-LUMO energy gap. Heteroaryl-fused 1-azaazulenes and/or 1-azaazulenes possessing heteroaryl group are expected as novel lead compounds having various biological activities. Meanwhile, it is known that azadipyrrromethenes form a new class of bidentate ligands and showed absorption in the red and near-infrared region. In particular, the metal complexes of azadipyrrromethene are received attention for their absorption/emission properties as novel chromophores. Therefore, it is considered that the complexes of 1-azaazulene being similar to those of azadipyrrromethenes, would bring out a functional feature as electronic character of 1-azaazulenes mentioned above. This study aimed to construct of 1-azaazulene systems as novel bioactive lead compounds and photo-functional compounds.

In Chapter 2, I described the synthesis of novel tricyclic non-alternant heterocycles by utilizing 2,3-diformyl-1-azaazulene. 2,3-Diformyl-1-azaazulene is a key compound to construct a variety of novel poly-fused heterocycles, and was synthesized in only four steps. Indeed, condensation of 2,3-diformyl-1-azaazulene with methoxyacetone gave 7-5-7 ring system, which showed unique electrochemical property and biological activity.

In Chapter 3, I described successful synthesis of heteroaryl-amino-1-azaazulene derivatives, being difficult to obtain so far, by Pd-mediated cross coupling reaction. Interestingly, in the reaction of ethyl 2-chloro-1-azaazulene-3-carboxylate with 2-amino-isoquinoline, auto-Tandem catalysis occurred and annulated product was obtained in one-pot. Auto-Tandem catalysis is useful method for the synthesis of drugs and naturally-occurring compounds in short-step.

In Chapter 4, I described arylmercaptanization of 1-azaazulene derivatives with some thiols as extension of the research of heteroarylamination reaction. Arylmercaptanization with Pd catalysis in a similar manner in Chapter 3 were unsuccessful. Therefore, I investigated the  $S_NAr$  reaction of 2-chloro-1-azaazulenes with some thiols under basic condi-



tions, and synthesized various *S*-arylated 1-azaazulene derivatives in good to high yield. I also investigated the reaction of 1-azaazulene derivatives with bifunctional aromatic compounds, having such as amino and hydroxyl or mercapto substituted aromatics, to elucidate the differences of reactivity between nucleophilic groups.

In Chapter 5, I described the cyclization of heteroaryl-amino- and heteroaryl-mercapto-1-azaazulene derivatives for the construction of novel fused heterocycles. Treatment of heteroaryl-amino- and heteroaryl-mercapto-1-azaazulene derivatives with POCl<sub>3</sub>-PPA mixture gave cyclization products in fair to excellent yields, being occurred via attack of the nitrogen in heteroaryl group to carbonyl carbon on ester group. I also examined the cyclization by C-H insertion reaction of nitrene generated from nitro group at 3-position of 2-heteroaryl-amino- and 2-heteroaryl-mercapto-3-nitro-1-azaazulenes.

In Chapter 6, I described the cell toxicity assay of heteroaryl-amino-1-azaazulenes and fused 1-azaazulenes with HeLa S3 cells. Some 1-azaazulene derivatives showed activity against HeLa S3 cells.

In Chapter 7, I described the formation of bis(3-phenyl-1-azaazulen-2-yl)amine, being synthesized using Pd-mediated cross coupling, and their complexation with metal. The structures of the complexes were deduced by NMR spectroscopy, absorption spectroscopy, elemental analysis and molecular orbital calculations. The zinc complex showed three distinct absorption bands of nearly equal intensity, the strength of the absorption were nearly twice relative to the free ligand.

In conclusion, I established typical and straightforward methods for introduction of heteroaryl-amino- and heteroaryl-mercapto groups into 2-position of 1-azaazulene derivatives. Furthermore, I constructed novel tetra- and pentacyclic lactams by the treatment of heteroaryl-amino-1-azaazulene derivatives with POCl<sub>3</sub>-PPA mixture. Zinc-bis(3-phenyl-1-azaazulen-2-yl)amine complex showed two relatively strong absorptions in the red region, and the complex would be potentially useful chromophore. The consequences as above would contribute to reclamation of a new field in the chemistry of 1-azaazulenes and heterocycles.



## 目次

第1章 序論	1
第2章 アズレノトロポン誘導体の合成	8
2-1 緒言	8
2-2 2,3-ジホルミル-1-アザアズレンの合成	10
2-3 アザアズレノトロポン類の合成	14
2-4 結論	18
2-5 実験の部	18
第3章 2-ヘテロアリールアミノ-1-アザアズレン類の合成	25
3-1 緒言	25
3-2 2-クロロ-1-アザアズレン誘導体とヘテロアリールアミン類との反応	25
3-3 結論	34
3-4 実験の部	34
第4章 2-ヘテロアリールメルカプト-1-アザアズレン類の合成及び反応に関する研究	44
4-1 緒言	44
4-2 2-クロロ-1-アザアズレン誘導体と2-メルカプト-1-アザ-及び2-メルカプト-1,3-ジアザアズレンとの反応	45
4-3 2-クロロ-1-アザアズレン誘導体と <i>o</i> -位にアミノ基及びメルカプト基を有する芳香族化合物の反応	48
4-4 結論	51
4-5 実験の部	51
第5章 2-ヘテロアリールアミノ-1-アザアズレン類及び2-ヘテロアリールメルカプト-1-アザアズレン類の環化反応に関する研究	60
5-1 緒言	60
5-2 POCl <sub>3</sub> -PPA 混合溶媒を用いる環化反応	60
5-3 ナイトレンの C-H 挿入反応を利用した環化反応	62
5-4 結論	65
5-5 実験の部	66



第6章 細胞毒性試験	72
6-1 結論	75
第7章 ビス(3-フェニル-1-アザズレン-2-イル)アミンの合成及びその錯体に関する研究	76
7-1 緒言	76
7-2 ビス(1-アザズレン-2-イル)アミンの錯体合成の試み	77
7-3 ビス(3-フェニル-1-アザズレン-2-イル)アミンの合成	78
7-4 ビス(3-フェニル-1-アザズレン-2-イル)アミンの錯体合成	80
7-3 結論	82
7-4 実験の部	82
第8章 総括	87

関連論文の印刷公表の方法及び時期

謝辞





## 第1章 序論

有機化学が取り扱ってきた化合物は、その初期には天然物の探求から発見・発展してきたものが多かった。有機化学において、複素環化合物は有機化合物の半分を占め、我々の生活や生命維持に必須な化合物群といえるほど重要な役割を担っている。窒素を含む複素環化合物に限っても、DNA を構成するアデニン (1) やシトシン (2)、必須アミノ酸であるヒスチジン (3) やトリプトファン (4)、ビタミンであるナイアシン (5)、チアミン (6)、天然のアルカロイドにはモルヒネ (7) やキニーネ (8) など薬理活性を示す化合物もある。また、フタロシアニン (9) 類の金属錯体はディスプレイや光線力学療法、色素などに利用されている。<sup>1)</sup>

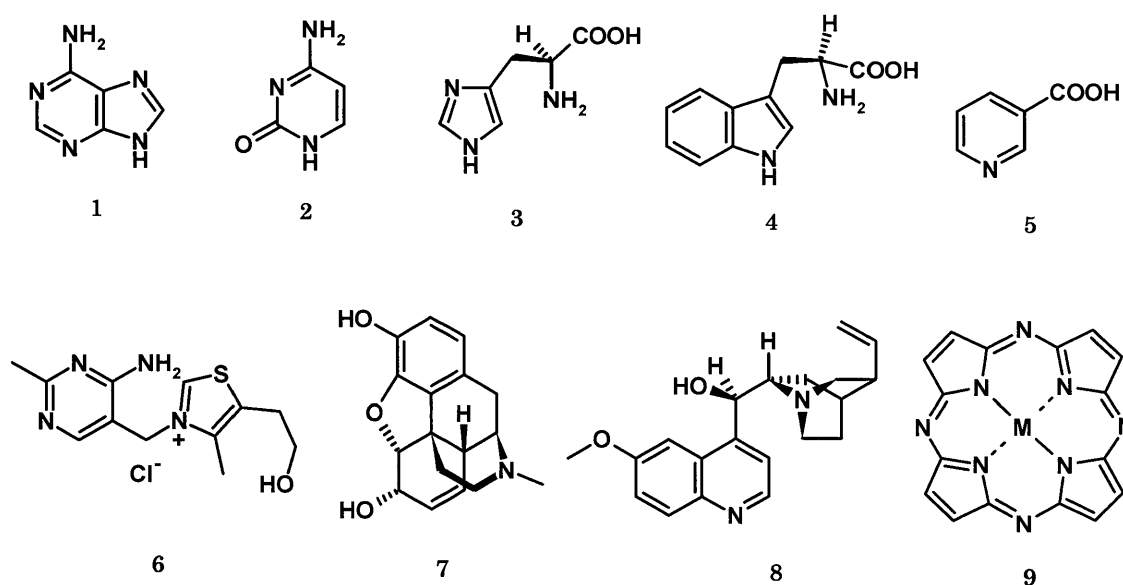


Figure 1.

含窒素複素環化合物は、例えばベンゼンが中性であるのに対しピリジンは塩基性を示すなど、環内に窒素が存在することから、炭素環系とはその物性や反応性が非常に異なり、炭素環との反応性や物性の違いに主眼がおかれた研究がなされると同時に、キノリン誘導体やベンズイミダゾール誘導体などの含窒素複素環には抗腫瘍活性を示すものが多いなどに注目が集まり、薬理活性の発現という見地からファインケミカルとしての研究も多くなされた。<sup>2,3)</sup>

一方、有機化学の中で特異な性質に注目されて発展してきた分野に非交互共役 $\pi$ -電子系の化学がある。アズレンに代表される非交互共役縮合環化合物は、高い HOMO と低い LUMO を持つ特異な $\pi$ -電子系を有し、特にその物性に主眼をおいた研究が多かった。中でも Hafner の炭化水素に代表される非交互共役系縮合多環性化合物は、吸収

スペクトルや発光スペクトルの特性から精力的に研究されてきた。<sup>4-10)</sup>

物性面での興味からの研究とは別に、非交互共役  $\pi$ -電子系の化学において、トロポロンやアズレンが天然物化学から発展したこともあり、ヒノキチオールやアズレンスルホン酸誘導体などのように、抗菌活性や抗腫瘍性を発現する化合物の多いことにも注目されて研究が続けられてきた。<sup>11,12)</sup> 実際アズレンスルホン酸誘導体は有用な胃潰瘍治療薬として使用され、多くの特許も公開されている。<sup>13)</sup>

これらのことを考慮すると、キノリン誘導体やベンズイミダゾール誘導体などの複素環とアズレンのような非交互共役  $\pi$ -電子系化合物の両者の性質を有する非交互共役複素環系を構築するならば、二光子吸収のような特異な物性の発現が期待されるとともに、抗腫瘍活性を有する新規リード化合物となることが期待される。

含窒素 5 員 7 員双環化合物であるアザアズレン類 **10**、**11** は、非ベンゼン系芳香族の代表として、種々の特色ある縮合複素環合成の基本骨格として有用であるが、これを利用した研究は少なかった。近年、抗腫瘍活性物質として化合物 **12** の合成が、<sup>14)</sup> また千葉大学薬学部の石川らによる **13** の合成が報告されており、<sup>15a)</sup> 当研究室では、アミノアザアズレンなどの特性を利用する方法で新規な非交互共役複素環の合成を可能とし、DNA にインターカレートする含アザアズレン誘導体 **14** や、<sup>16)</sup> 子宮頸ガン細胞である HeLa S3 細胞に対し活性を示すアザアズレン誘導体 **15** の合成に成功し、報告している。<sup>17)</sup> 私も HeLa S3 細胞に対し活性を示すアザアズレン誘導体 **16** の合成に成功したことを報告しており、<sup>18)</sup> 今回の論文で詳細を述べる

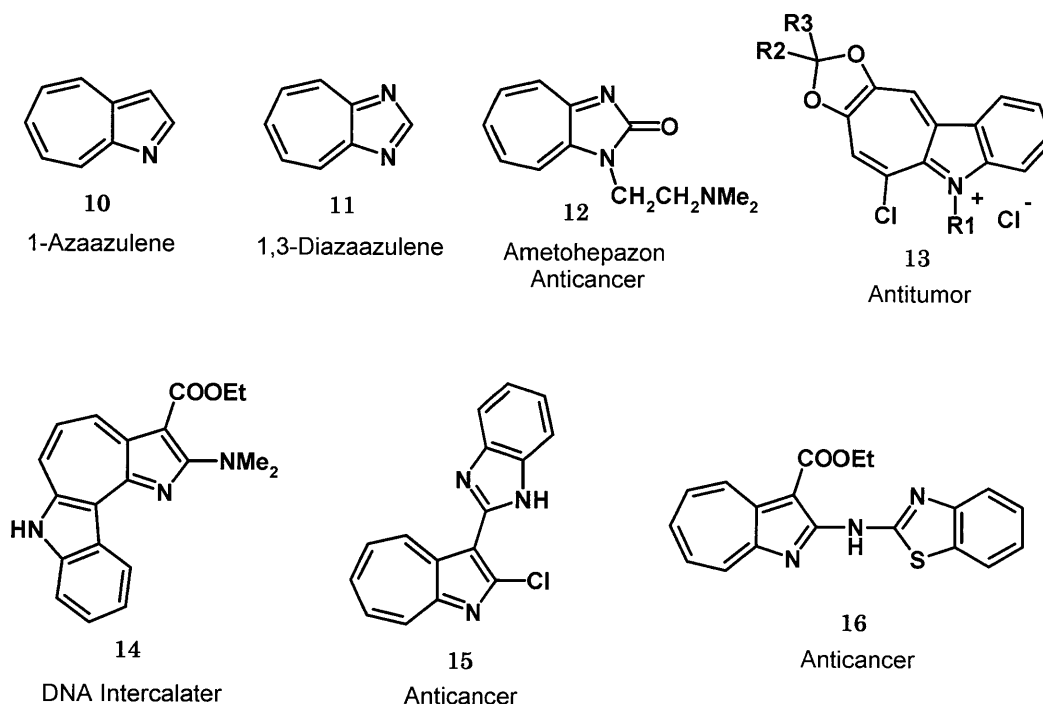
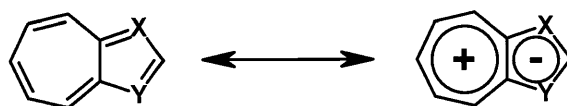


Figure 2.

ところで、含窒素化合物は窒素原子が配位能を有することから、容易に有機金属錯体を形成する。有機金属錯体は有機化合物、無機化合物とも異なる特徴的な性質を持つため、現在非常に盛んに研究されている化合物群である。例えばピペリジンのルテニウム錯体は色素増感太陽電池の色素として利用されるなど、<sup>19)</sup> 有機金属錯体には未来材料としての期待が寄せられ注目が集まっている。有機金属錯体において中心金属の種類や酸化数などに加え、配位子の構造や配位能もその特性を決定づける大きな要因となる。しかし、報告されているほとんどの配位子は交互共役系化合物であり、非交互共役系化合物を用いた例は少ない。当研究室では先にアザアズレン環を利用してホウ素<sup>20)</sup> や銅<sup>21)</sup> を取り込ませた錯体合成に成功し報告している。この研究の拡張として、アザアズレンの窒素を利用した二座配位子をリガンドとした種々の金属錯体を合成するならば、交互共役系化合物とは一線を画した新奇な機能の発現が期待できる。

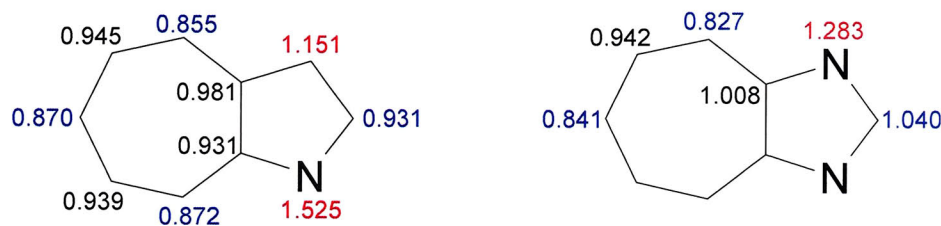
ここで、本研究で取り扱うアザアズレンについて概観してみる。ナフタレンの異性体でありながら非交互共役系炭化水素化合物であるアズレンは、HOMO-LUMO ギャップが小さいため電子遷移エネルギーが小さく美しい青色を呈する。<sup>22)</sup> 5員7員双環化合物であるアズレンはそれぞれの環が Hückel 則を満足するように7員環部から5員環部へ電子が押し込まれ、その共鳴構造として7員環部が  $6\pi$  カチオン、5員環部が  $6\pi$  アニオンの分極構造をとり得ることから 1.08 D の双極子モーメントを持つ。



**X = Y = CH : azulene**  
**X = N , Y = CH : 1-azaazulene**  
**X = Y = N : 1,3-diazaazulene**

Figure 3.

アズレン骨格の中で電子密度の高い1位に電気陰性度の高い窒素を導入した1-アザアズレンはアズレンに比して基底状態エネルギーが低下して安定化すると共に、さらに大きな分極構造をとり得、3.05 D の双極子モーメントを持っている。1-アザアズレンの3位に窒素原子を導入した1,3-ジアザアズレンはさらに大きな摂動を受け、4.03 D の双極子モーメントを持つ。1-アザアズレン及び1,3-ジアザアズレンの電荷密度計算の結果を以下に示す。1-アザアズレン、1,3-ジアザアズレンの1,3位は電荷密度が高くなっており求核攻撃を起こしやすく、逆に1-アザアズレンの4,6,8位は電荷密度が低く求電子攻撃を起こしやすい。1-アザアズレンの2位、1,3-ジアザアズレンの2,6位は適切な置換基があれば求電子攻撃を起こす。



nucleophilic attack

electrophilic attack

Figure 4.

これらの反応の性質を利用し、化学及び物理的特性のみならず生物活性の観点からも興味深い 1-アザ及び 1,3-ジアザアズレン誘導体が合成されてきた。その中には抗炎症作用<sup>23)</sup> や抗アレルギー作用、<sup>24)</sup> 抗腫瘍性、<sup>15)</sup> 降圧作用<sup>25)</sup> など様々な生物活性を持った化合物が報告されている。しかしながら、これまでの研究では上述の性質を十分に活用されているとは言えず、より効果的な触媒を活用しての反応の検討によるより自在な置換基導入法の開発が要請されていた。一方で、1-アザ、1,3-ジアザアズレン及びそのカチオン体の物性の検討から、これらの系が高い電子移動性を有することから電子材料の分野でも注目を集め、光学記録媒体<sup>26)</sup> や電子写真材料<sup>27)</sup>、液晶<sup>28)</sup> などへの応用研究がなされ、機能性材料を目指した研究が推進されつつある。

本研究は、複素環と非交互共役  $\pi$ -電子系の両者の性質を有する 5員 7員双環化合物であるアザアズレン類 **1**、**2** の特性を利用して、3~5 環性の新規な非交互共役縮合複素環系の構築を行うことを目指したものである。

第 2 章では、ジホルミルアザアズレン誘導体を活用して、新規アザアズレン誘導体並びに 3~5 環性の新規な非交互共役縮合複素環系の開拓を行ったことについて述べる。

第 3 章では、これまで困難であったヘテロアリールアミノ化反応を、Pd 触媒を用いる方法を活用することにより多様な複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体を合成することに成功したことについて述べる。

第 4 章では、ヘテロアリールアミノ化反応の拡張として、1-アザアズレンヘテロアリールメルカプト化の検討について述べる。

第 5 章では、第 3 章、第 4 章で得られた複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体等の環化反応を検討し、複素芳香環置換アミノ-1-アザアズレン誘導体や複素芳香環置換メルカプト-1-アザアズレン誘導体を、ポリリン酸-オキシ塩化リン系などの Friedel-Crafts 反応条件を用いることにより多様な含窒素縮合多環複素環系を構築

できたことについて述べる。

第6章では、上記により得られた複素芳香環置換アミノ-1-アザズレン誘導体や複素芳香環置換メルカプト-1-アザズレン誘導体及び非交互共役複素環の HeLa S3 細胞等に対するアッセイの評価を行い、抗腫瘍活性物質を見出したことについて述べる。

第7章では1-アザズレン骨格を含む新規な配位子及びその錯体合成、並びにそれらの構造や分光学的特長について述べる。

参考文献

- 1) Jürgen Fabian, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1197
- 2) R. M. Acheson, 秋葉欣哉 訳, “複素環化合物の化学[改訂第3版]” **1980**
- 3) (a) J. S. Kim, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, and E. J. LaVoie, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 992; (b) T. Roth, M. L. Morningstar, P. L. Boyer, S. H. Hughes, R. W. Buckheit and C. J. Michejda, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 4199; (c) C. W. Phoon, P. Y. Ng, A. E. Ting, S. L. Yeo and M. M. Sim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1647; (d) *Euro. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 291
- 4) Z. Yoshida, M. Shibata, E. Ogino and T. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *25*, 3343
- 5) C. Jutz, H. G. Peuker and W. Kosbahn, *Synthesis*, **1976**, 675
- 6) S. Kuroda, S. Hirooka, H. Iwaki, M. Ikeda, T. Nakao, M. Ogisu, M. Yasunami and K. Takase, *Chem. Lett.*, **1986**, 2039
- 7) A. G. Anderson Jr., A. A. Macdonald, A. F. Montana, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1968**, 2993
- 8) H. Reel and E. Vogel, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1971**, *11*, 1013
- 9) T. Toda, N. Shimazaki, T. Mukai and C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4001
- 10) C. Jutz and E. Schweiger, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1971**, *10*, 808
- 11) (a) C. M. Southam, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1946**, *161*, 391; (b) T. J. Trust, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, **1975**, *8*, 381; (c) B. J. Kamp, *Wood and Fiber Science*, **1986**, *18*, 421; (d) N. A. Saleh, A. Zwiefak, M. Mordarski and G. Pulverer, *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, & Hygiene. Ser. A, Med. Microbiol., Infect., Diseases, Virol., Parasitol.*, **1988**, *270*, 160;
- 12) (a) M. Yamato, K. Hashigaki, N. Kokubo, T. Tsuruno and T. Tashiro, *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1749; (b) Y. Inamori, H. Tsujibo, H. Ohishi, F. Ishii, M. Mizugaki, H. Aso and N. Ishida, *Biol. Pharm. Bull.*, **1993**, *16*, 521; (c) N. Muto, A. Dota, T. Tanaka, N. Itoho, M. Okabe, A. Inada, T. Nakanishi and K. Tanaka, *Biol. Pharm. Bull.*, **1995**, *18*, 1576; (d) Y. Nakagawa and K. Tayama, *Chemico-Biol. Interact.* **1998**, *116*, 45; (e) D. Mesa-siverio, A. Estevez-braun, A. G. Ravelo, G. Angel, J. R. Murguia and A. Rodriguez-afonso, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4243
- 13) (a) M. Yasunami, T. Tomiyama, A. Tomiyama and T. Yanagisawa, EP 0147915; (b) 富山 剛、富山 格、柳沢 隆、高瀬 嘉平、安並 正文、特開昭 61-180761 **1986**

- 14) (a) T. Fukuda, *Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi*, **1971**, *19*, 174; (b) *Chem. Abs*, **1971**, *75*, 128301q.
- 15) (a) T. Ishikawa and A. Zeimoto, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1999**, JP 11, 255, 746; (b) B.-C. Hong, Y.-F. Jiang and E. S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1981
- 16) N. Abe, M. Nabeshima, H. Fujii, A. Kakehi, Y. Kageura and T. Konakahara, *Heterocycles*, **2001**, *54*, 329
- 17) N. Yamauchi, H. Fujii, A. Kakehi, M. Shiro, M. Kurosawa, T. Konakahara and N. Abe, *Heterocycles*, **2008**, *76*, 617
- 18) K. Koizumi, K. Shimabara, A. Takemoto, S. Yamazaki, N. Yamauchi, H. Fujii, M. Kurosawa, T. Konakahara and N. Abe, *Heterocycles*, **2008**, in press
- 19) (a) Md. K. Nazeeruddin, A. Kay, I. Rodicio, R. Humphry-Baker, E. Muller, P. Liska, N. Vlachopoulos and M. Grätzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6382; (b) M. Grätzel, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2003**, *4*, 145
- 20) Y. Sugihara, T. Murafuji, N. Abe, M. Takeda, A. Kakehi, *New J. Chem.*, **1998**, *22*, 1031
- 21) N. Abe, E. Hashimoto, H. Fujii, Y. Murakami, S. Tagashira A. Kakehi, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 2341
- 22) 木村 勝、“有機機能化学”、**1989**
- 23) 野副鉄男、瀬戸秀一ら、特公昭 32-2217 **1957**
- 24) M. Nagahara, J. Nakano, M. Miura, T. Nakamura and K. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 2491
- 25) N. Satake, Q. Zhou, K. Kosakai, M. Nimura and S. Shibata, *Euro. J. Pharm.*, **1994**, *251*, 1
- 26) Y. Inagaki, K. Adachi and M. Yabe, JP. Patent 02 062282 **1990**
- 27) (a) K. Fujio, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1988, JP 63 17458; (b) T. Hioki and H. Takei, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1988, JP 63 210,922; (c) T. Hioki and K. Matsumoto, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1988, JP 63 192,039; (d) T. Hioki, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1989, JP 63 110,444; (e) T.Hioki and Y. Mihara, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1990, JP 02 35,444; (f)T. Hioki and Makino, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1990, JP 02 156240
- 28) H. Enzenberg, D. Schaedler and H. Zschke, *Z. Chem.*, **1982**, *22*, 59



## 第2章 アズレノトロポン誘導体の合成

### 2-1 緒言

アズレノアズレン類はアズレン環が2分子縮環した非交互共役系炭化水素であり、その類縁体も含め芳香族性や分子構造、反応性などの物理的特性及び化学的特性に興味を持たれ、分子軌道計算や合成が行われてきた。12種類のCata縮合アズレノアズレン化合物がある中で現在までに以下の4種類が合成されている。<sup>1)</sup>

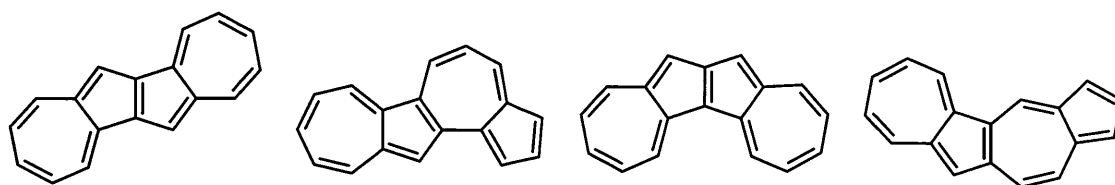


Figure 5.

アズレノアズレン類はその縮環様式により様々に物性が変化することから、構造特性の観点からも興味を持たれている。しかしながら、これまで得られた4種の化合物は $18\pi$ 電子系としての共鳴寄与はほとんどなく、2つのアズレン環がそれぞれ独立に共役した $10\pi$ 電子系であると報告された。他の縮合形式でのアズレノアズレンの合成が待たれるところである。

1-アザアズレンとアズレンを縮環したアザアズレノアズレン類や1-アザアズレンを2分子縮環したジアザアズレノアズレン類は電気陰性度の大きな窒素原子の摂動を受けることから、アズレノアズレン以上に興味深い物性の発現が期待される。また、1-アザアズレン縮環体は抗アレルギー活性や抗癌活性を示すもの、DNAインターカレーターとして作用するものも報告されているので、これらの化合物も生物活性を有する可能性がある。

しかし、その合成の困難さから現在報告されているアザアズレノアズレン及びジアザアズレノアズレンは以下の1種類のみであり、諸物性については未だに謎に包まれた部分が多い。<sup>2)</sup>

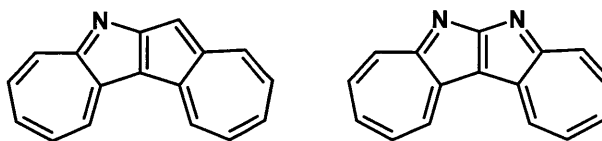
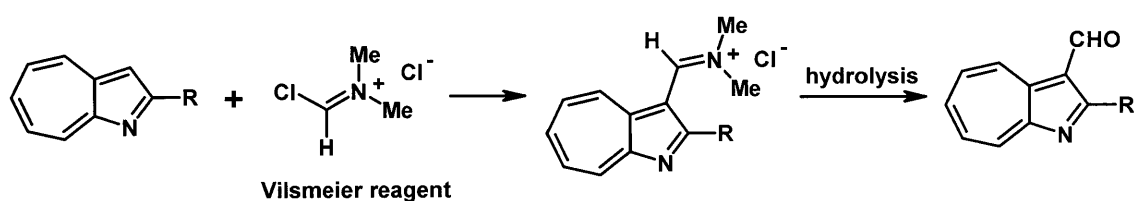


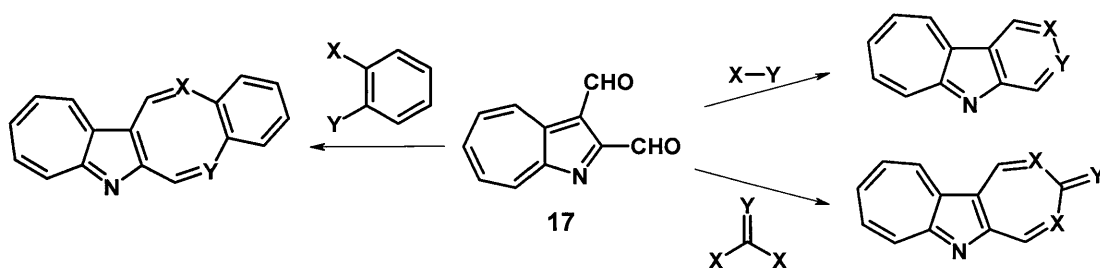
Figure 6.

ホルミルアズレン類はホルミル基との縮合反応を起こすことで様々なアズレン誘導体や芳香環が縮環したアズレン誘導体を合成できるため、非常に有用な合成中間体であることが知られている。<sup>3)</sup> これは1-アザアズレンの化学においても同様で、ホルミル-1-アザアズレン類は新規縮合複素環化合物を合成するための有用な前駆体となり得る。しかし、ホルミル-1-アザアズレン類の中で研究されているものは3-ホルミル-1-アザアズレン誘導体のみであり、最近ようやく2-ホルミル-1-アザアズレン及び8-ホルミル-1-アザアズレンの合成法が当研究室から報告された。<sup>4)</sup> 1-アザアズレン誘導体へのホルミル基の導入は Vilsmeier-Haak 反応が一般的で、その場合、求電子性の Vilsmeier 試薬は求核性の最も高い1-アザアズレン誘導体の3位にのみ求電子攻撃することが知られている。



Scheme 1.

ここで3-ホルミル-1-アザアズレンの2位にもう一つのホルミル基を導入し、2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** を合成すると、種々の求核試薬との縮合反応により6員環や7員環、8員環が縮合した1-アザアズレン誘導体の合成が可能となる。

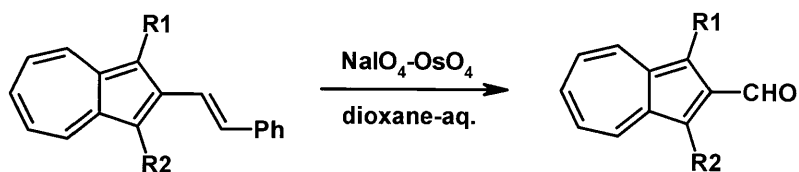


Scheme 2.

特に、アセトン類縁体と **17** との2重のアルドール縮合を行うことで、合成の困難なアザアズレノトロポン誘導体を一挙に構築できる利点がある。縮合1-アザアズレン類が容易に合成できれば、1-アザアズレン骨格を含む新規抗癌剤のリード化合物の発見と創製に貢献できることから、まず、鍵中間体となる2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** の一般的合成法の開拓を目指した。

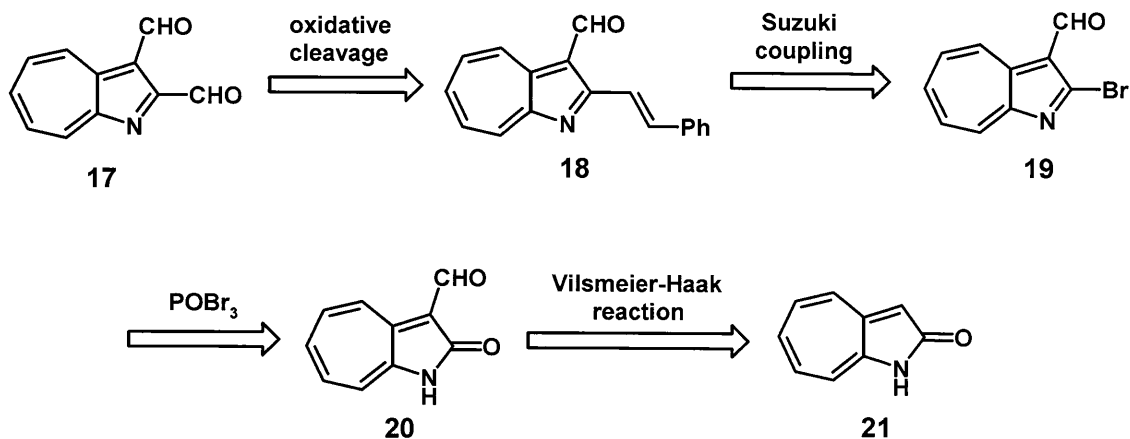
## 2-2 2,3-ジホルミル-1-アザズレンの合成

1-アザズレン類のホルミル化する方法として、Vilsmeier-Haak 反応が知られていた。しかし、この方法は3位でのみ生じ他の位置では起きない。ジチアンを用いる方法も8位でのみ可能であった。他方、アズレン類のホルミル化では Vilsmeier-Haak 反応以外にいくつかの方法が報告されている。中でも有用なのは Lemieux-Johnson 酸化を利用した 2-スチリルアズレン類の酸化的開裂による方法である。<sup>5)</sup>



Scheme 3.

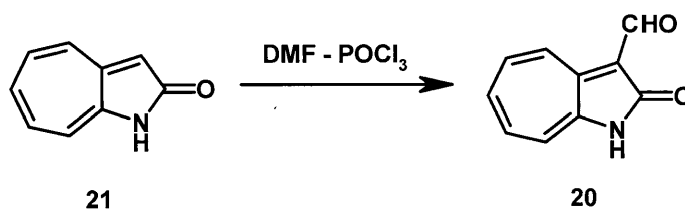
この方法を 1-アザズレン系に適用すると、1-アザズレンの3位以外へのホルミル基の導入が可能となる。以下のような 2,3-ジホルミル-1-アザズレン **17** からの逆合成を考慮し、反応を検討した。また、ポリホルミル-1-アザズレンの合成も可能となると考えられ、3-ホルミル-1-アザズレンからの 2,3-ジホルミル-1-アザズレン **17** の合成に着手した。



Scheme 4.

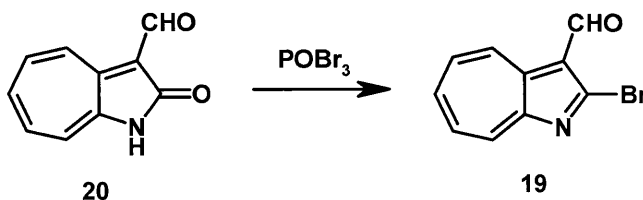
1-アザズレンへの2位へのスチリル基の導入法は、Suzuki カップリングや Heck 反応、Stille カップリング等が考えられ、また、アニル合成の利用等も可能と考えられる。その中で Suzuki カップリングは反応条件が温和であることや使用するボロン酸の毒性が低いため非常に有用なカップリング反応で、市販品として購入できるボロン酸の

種類が豊富であるという利点もあることから、3-ホルミル-2-スチリル-1-アザズレン **18** の合成には Suzuki カップリングを適用することとした。加えて 1-アザズレンの 2 位のハロゲン化物は容易に合成できることから、カップリング反応が適用できる。Suzuki カップリングにおけるハロゲン化物の反応性を考慮して、ハロゲン体にはブロム体を用いることとした。2-ブromo-3-ホルミル-1-アザズレン **19** の合成法は 2 通り考えられる。1 つは 1-アザズレン-2(*1H*)-オン **21** から出発して 2 位をブロム化した後、Vilsmeier-Haak 反応により 2-ブromo-3-ホルミル体 **19** へ導く方法であり、もう 1 つは 1-アザズレン-2(*1H*)-オン **21** の 3 位をホルミル化した後に 2 位をブロム化する方法である。しかし、前者は POBr<sub>3</sub> を用いて 1-アザズレン-2(*1H*)-オン **21** をブロム化する際、副生成物として 3 位にもブロム基が導入された 2,3-ジブromo-1-アザズレンが得られることが知られている。このため 2-ブromo-1-アザズレンの収量が低下し、原料としては好ましくない。そこで、3 位にホルミル基を導入した後 2 位をブロム化することにより目的の 2-ブromo-3-ホルミル-1-アザズレン **19** のみ得られると考え、後者の方法を採用した。



Scheme 5.

1-アザズレン-2(*1H*)-オン **21** の DMF 溶液に氷冷下で DMF-POCl<sub>3</sub> 溶液 (Vilsmeier 試薬 2 当量分) を徐々に滴下した。滴下終了後、室温に戻し 1 日攪拌した。その後酢酸ナトリウムを加え 50 °C で 1 時間加熱攪拌して、目的とする 3-ホルミル体 **20** を 98% の高収率で得た。

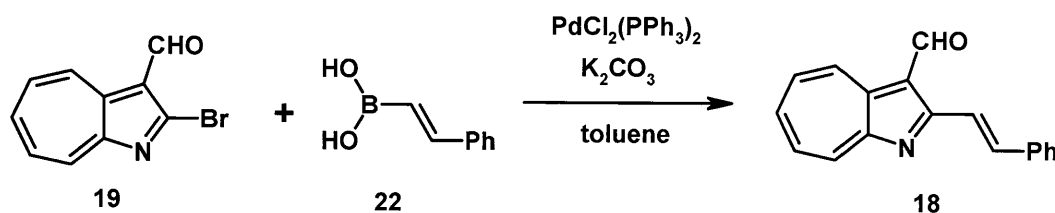


Scheme 6.

Table 1. Bromination of 20.

Entry	20 (mmol)	POBr <sub>3</sub> (mmol)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	4.52	7.10	110	1	73
2	0.60	1.98	110	1	87

化合物 **20** と約 1.5 当量の POBr<sub>3</sub> を混ぜて 110 °C で 1 時間加熱攪拌して、2-ブロモ体 **19** を 73% の好収率で得た (Entry 1)。この反応で POBr<sub>3</sub> の量を約 3 当量に増やして同様の操作を行うことにより、**19** を 87% の高収率で合成できた (Entry 2)。

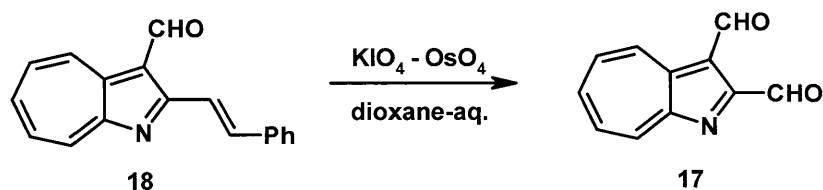


Scheme 7.

Table 2. Suzuki coupling of 19 with boronic acid 22.

Entry	19 (mmol)	22 (mmol)	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	toluene (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	2.16	3.16	0.5	5.07	30	110	8	56
2	4.31	5.41	0.5	10.9	30	110	8	70
3	2.66	4.04	0.4	6.51	15	110	8	91

次に得られた 2-ブロモ-1-アザアズレン体 **19** のスチリル化を検討した。化合物 **19** のトルエン溶液に 1.5 当量の **22** と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を加え、110 °C で 8 時間加熱還流したところ、2-スチリル体 **18** の収率が 56% と低収率であった (Entry 1)。次に反応のスケールを上げてみたところ、**18** の収率が 70% と向上した (Entry 2)。最後に溶媒の量を減らして基質の濃度を上げてみたところ、触媒量が 0.4 mol% でも **18** の収率が 91% の高収率で得られた (Entry 3)。このカップリング反応は基質の濃度に影響しており、約 0.2 M 程度で最も高い収率で 2-スチリル体 **18** を得ることができた。



Scheme 8.

Table 3. Oxidative cleavage of 18.

Entry	18 (mmol)	OsO <sub>4</sub> (mmol)	KIO <sub>4</sub> (mmol)	70% dioxane-aq. (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	0.50	0.18	1.71	20	r.t.	12	65
2	0.60	0.08	1.65	20	r.t.	20	84
3	0.70	0.04	2.24	20	r.t.	28	75

スチリル基の酸化的開裂は以下の方法を適用した。2-スチリル体 **18** の 70%ジオキサン水溶液に OsO<sub>4</sub> (36 mol%) を入れ、KIO<sub>4</sub>3.4 当量を 30 分かけて加え、その後室温で 12 時間攪拌した。目的とする 2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** は収率 65% で得られた (Entry 1)。OsO<sub>4</sub> を減らして (13 mol%) 室温で 20 時間攪拌したところ、収率が大幅に向上した (Entry 2)。さらに OsO<sub>4</sub> を減らして (6 mol%) 反応を行ったところ、収率はわずかに下がり 75% であった (Entry 3)。

**17** の構造は IR スペクトルで 1690 と 1653 cm<sup>-1</sup> に 2 種類のカルボニル基の吸収が観測されたこと、<sup>1</sup>H NMR スペクトルで δ 10.65 と 10.97 ppm に 2 本のホルミル基のシングレットピークが確認されたことから推定した。

これらのスペクトルデータから、置換基によりホルミル基の性質に大きな差があることが示唆される。このことは、2 位と 3 位のホルミル基と 1-アザアズレン環との共役に差があることにより説明される。3 位のホルミル基は共役により共鳴構造として安定なトロピリウムカチオン構造をとり得るが、2 位のホルミル基との共役では共鳴構造としてトロピリウムカチオン構造はとれず不安定なキノイド構造しかとれない。したがって、2 位のホルミル基よりも 3 位の方がより大きく分極する。このことを考慮すると、先に述べた IR スペクトルのカルボニル基の吸収は 1690 cm<sup>-1</sup> が 2 位で 1653 cm<sup>-1</sup> が 3 位、<sup>1</sup>H NMR スペクトルにおけるホルミル基のピークは 10.65 ppm が 2 位で 10.97 ppm が 3 位であると帰属できる。

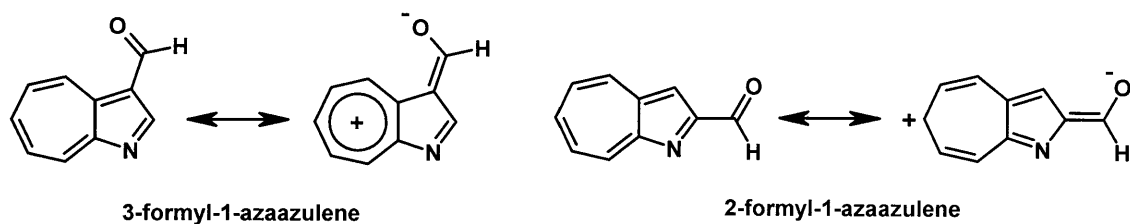


Figure 7.

### 2-3 アザアズレノトロポン類の合成

トロポロン誘導体は強い抗菌作用を持つ hinokitiol<sup>6)</sup> や古くから痛風の鎮痛剤として用いられている colchicine<sup>7)</sup> など知られるように、生物活性を有するものが多いことから盛んに研究されている化合物群の一つである。最近では天然物 **23** が有力な抗癌活性を持つと報告されている。<sup>8)</sup>

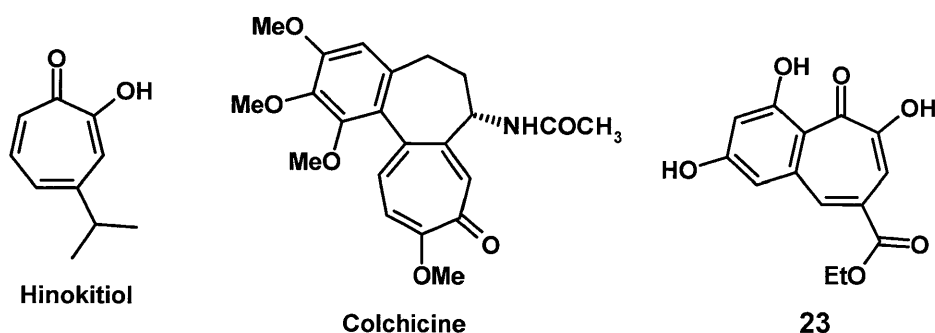
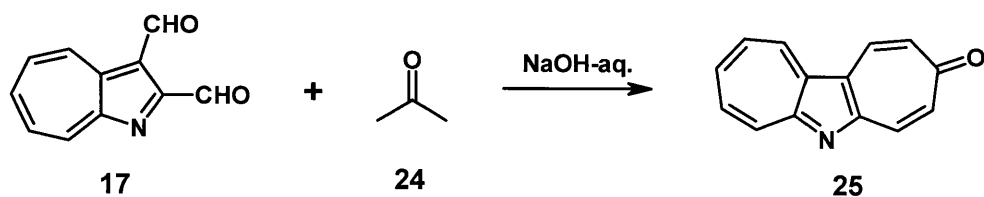


Figure 8.

アザアズレン及びトロポロンの性質を考慮すると、トロポロン骨格を縮合したアザアズレンには抗癌活性を持ち得ることが期待されるが、現在までにアザアズレノトロポンの合成例はその誘導体を含めても少なく、その性質の検討に関しては構造と物性への興味から各種スペクトルの測定、比較のみに止まっており、生物活性については述べられていない。<sup>9)</sup> そこで今回合成に成功した 2,3-ジホルミル体 **17** を出発物質として新規なアザアズレノトロポロンを合成し、生物活性試験を行うこととした。以下に合成及び構造解析について述べ、生物活性については第 6 章で述べる。



Scheme 9.

2,3-ジホルミル-1-アザズレン **17** に NaOH 水溶液を加え、溶けるまで攪拌した。そこへアセトン **24** を入れ室温で 10 分間攪拌したところ、アズレノトロポン **25** が収率 48% で得られた。

環化体の更なる収率向上を図り、より酸性度の高い  $\alpha$  水素を持つアセトン誘導体であるアセトンジカルボン酸ジエチル **26** を用いて同様の反応を行った。

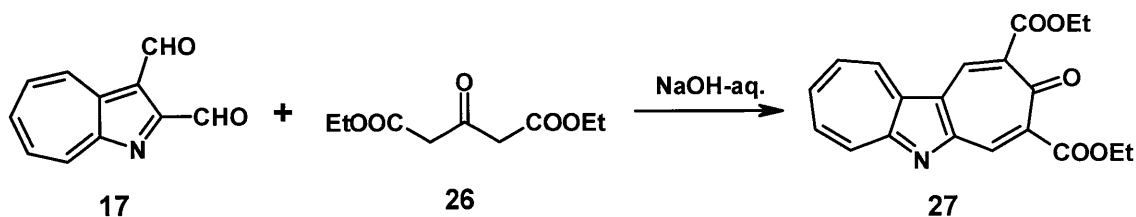


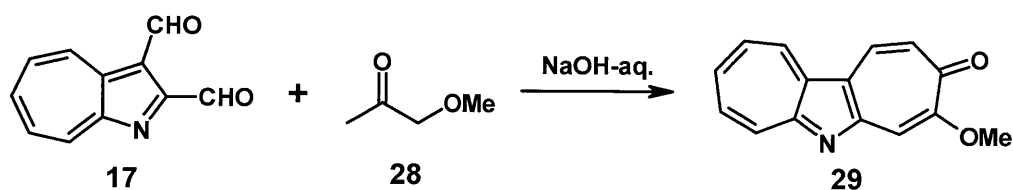
Table 4. Condensation of **17** with **26**.

Entry	<b>17</b> (mmol)	<b>26</b> (mmol)	Base (mmol)	Solvents (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	0.62	1.1	Et <sub>2</sub> NH (1.45)	benzene (50)	90	4	5
2	0.57	1.2	Et <sub>2</sub> NH (1.46)	benzene (70)	90	30	trace
3	0.06	0.07	Et <sub>2</sub> NH (14.4)	benzene (70)	90	23	-
4	0.10	0.05	Et <sub>2</sub> NH (0.14)	benzene (50)	r.t.	18	-
5	0.51	1.2	NaOH (1.25)	H <sub>2</sub> O (100)	r.t.	0.17	13

2,3-ジホルミル-1-アザズレン **17** をベンゼンに溶かし、ジエチルアミンを加え 4 時間加熱還流を行ったところ、低収率ではあるが目的のアズレノトロポン誘導体 **27** を 5% の収率で得た (Entry 1)。次に反応時間を延長したが **27** は trace 量しか得られなかった (Entry 2)。ジエチルアミンを大過剰に加え同様の反応を行ったが、**27** は全く得られなかった。反応条件が厳しいのではないかと考え、室温で攪拌したが **27** は得られなかった。塩基及び溶媒を変更し、水酸化ナトリウム水溶液中、室温で 10 分間攪拌したところ、わずかに収率が向上した。

様々な官能基に変換可能なメトキシ基を導入するために、メトキシアセトン **28** を用いた反応も行った。



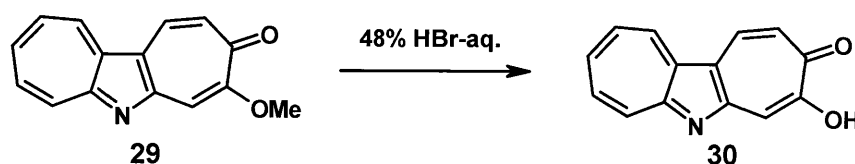


Scheme 11.

Table 5. Condensation of 17 with 28.

Entry	17 (mmol)	28 (mmol)	NaOH-aq. (ml)	Temp. (°C)	Time (min.)	Yield (%)
1	0.47	0.70	100	r.t.	10	31
2	1.50	2.30	100	r.t.	10	23
3	2.15	3.20	200	r.t.	10	20
4	0.81	1.60	300	r.t.	10	43

2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** に NaOH 水溶液を加え、溶けるまで攪拌した。そこへ **28** を入れ室温で 10 分間攪拌したところ、メトキシトロポン **29** が収率 31% で得られた (Entry 1)。反応をスケールアップして行くと、収率は下がってしまった (Entry 2 & 3)。溶媒の量を増やして反応を行うと、収率は 43% に向上した (Entry 4)。この反応は分子間アルドール縮合の後に分子内アルドール縮合が起こるため、高度希釈条件で行うことが望ましい。Entry 2 及び 3 は溶媒に対する **17** の濃度が 10 数 mM オーダーであったのに対し、Entry 1 及び 4 は数 mM オーダーであった。基質の濃度を更に低くすることによって、収率の向上が期待できる。



Scheme 12.

Table 6. Hydrolysis of 29.

Entry	29 (mmol)	48% HBr-aq. (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	0.20	10	160	3	35
2	2.46	10	160	3	2
3	0.44	10	160	5	32
4	0.35	10	100	3	trace

メトキシトロポン **29** に 48% 臭化水素酸を加え完全に溶解させた後、160 °C で 3 時間加熱還流したところ、目的とするトロポン **30** が 35% の収率で得られた (Entry 1)。反応をスケールアップして行ったところ、収率が大幅に下がった (Entry 2)。次に反応時間を 5 時間に延長したところ、Entry 1 の収率とあまり変わらなかった (Entry 3)。今度は反応温度を 100 °C に下げて 3 時間加熱還流したところ、トロポン **30** が痕跡量しか得られなかった (Entry 4)。

以下に 2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** 及びアズレノトロポン誘導体 **25**、**27**、**29**、**30** の UV/Vis スペクトルを示す。

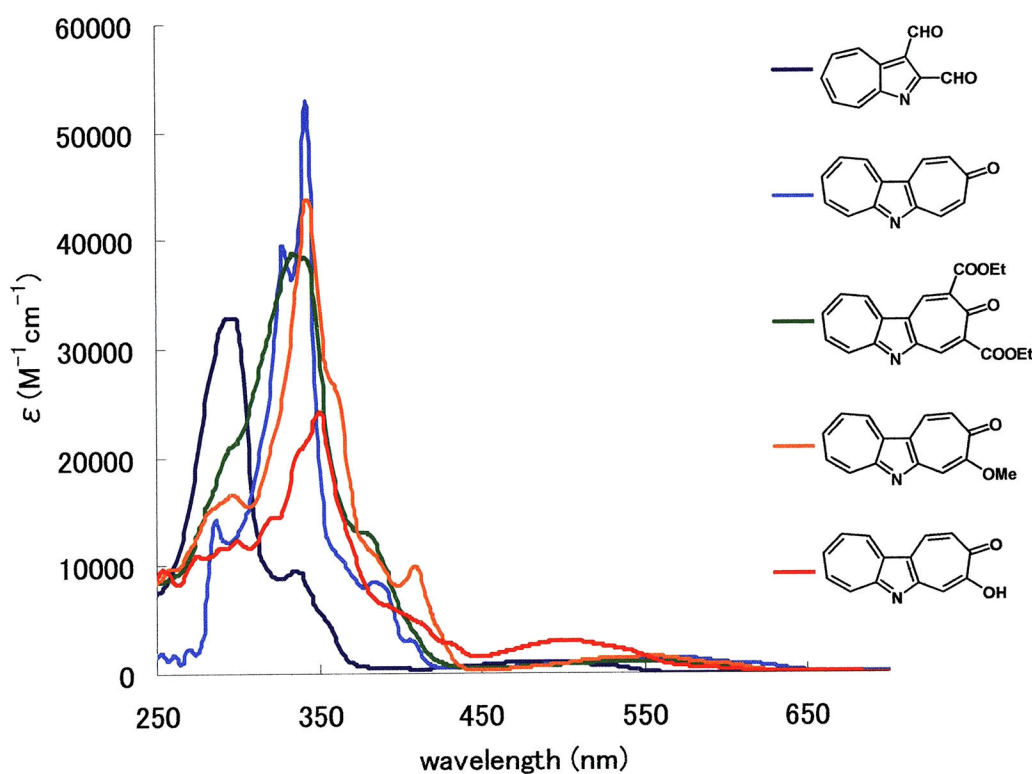


Figure 9. UV-Vis spectral data (in CHCl<sub>3</sub>).

2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** の吸収極大と比較すると、共役が広がったため全てのアズレノトロポン誘導体 **25**、**27**、**29**、**30** の吸収極大はレッドシフトしていた。**30** は水酸基の電子が環内に押し込まれているため、503 nm に他の化合物よりも大きな吸収極大が観察された。

## 2-4 結論

- 1-アザアズレン-2(*1H*)-オン **21** から 4 工程、通し収率 65% で 2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** の合成に成功した。この化合物は 1-アザアズレン骨格を含む様々な新規縮合複素環化合物を一挙に構築するための鍵中間体となる。
- 2,3-ジホルミル-1-アザアズレン **17** とアセトン類とのアルドール縮合により一挙に 7-5-7 環系が構築できた。
- 今回の **17** の合成が成功したことにより、7-5-7 環系以外に縮合試薬の選択により 7-5-6 や 7-5-8 環系も簡便に構築し得ることが示唆される。

## 2-5 実験の部

実験で使用した溶媒 (DMF、トルエン、ベンゼン、1,4-ジオキサン) は蒸留したものをを用いた。また、試薬については市販品を精製せずに用いた。カラムクロマトグラフィーの充填剤には、MERCK Kieselgel 60G 及び Alumina Activated 300 を使用した。

各種測定には、以下の測定機器を使用した。

- ・融点測定

柳本製作所 融点測定装置 Yanaco MP-S3

全てカバーガラスを用いて測定した。融点は全て未補正值である。

- ・NMR スペクトル (400 MHz)

BRUKER 社 AVACE400

測定溶媒は重水素クロロホルム及び重水素ジメチルスルホキシドを用い、化学シフト値 (ppm) はテトラメチルシラン ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR) を内部標準とした。

- ・IR スペクトル

Nikolet FT-IR Impact 410

KBr 加圧錠剤法及び KBr 液膜法により測定した。

- ・MASS スペクトル

- ・UV/Vis スペクトル

島津製作所 島津分光光度計 UV-1600PC

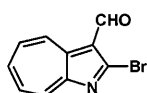
測定溶媒には、クロロホルム、メタノール、エタノールを蒸留して用いた。

・元素分析

Perkin Elmer 2400 II CHN

#### ○2-ブロモ-3-ホルミル-1-アザズレン(19)の合成

フレイムドライ、アルゴン置換したナス型フラスコに **20** を 103 mg (0.60 mmol) とオキシ臭化リン 566 mg (1.98 mmol) を入れ、塩化カルシウム管を付けた還流管をつけ 110 °C で 1 時間加熱攪拌した。反応混合物に氷水 50 ml を注ぎ込み、炭酸水素ナトリウムで pH 7 にした。反応混合物をクロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで濃縮した。その後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) で単離した。黄色粉末結晶の生成物 **19** を 122 mg (0.53 mmol)、収率 87% で得た。



yellow powders, m.p. 166~167 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 9.79 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.20 (ddt, *J* = 10.0, 9.6, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (ddt, *J* = 10.0, 9.8, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 10.0, 9.6, 0.8 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 187.3, 159.3, 153.1, 145.3, 141.1, 138.5, 137.1, 135.5, 134.4, 120.1 ppm

IR (KBr) ν 1651 (C=O) cm<sup>-1</sup>

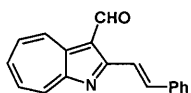
λ<sub>max</sub> (log ε) 281(4.67), 295(4.73, sh), 319(3.59), 331(3.67), 346(3.62), 361(3.26), 398(2.59), 420(2.68), 493(3.10), 515(3.05, sh), 555(2.68, sh) nm

*Anal.* Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NOBr : C, 54.08 ; H, 3.63 ; N, 6.31. Found : C, 54.23 ; H, 3.61 ; N, 6.28.

#### ○trans-2-スチリル-3-ホルミル-1-アザズレン(18)の合成

ヤングチューブに **19** を 511 mg (2.17 mmol)、トランス-2-フェニルビニルボロン酸

540 mg (3.63 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10 mg (0.014 mmol)、炭酸カリウム 772 mg (5.60 mmol) とトルエン 30 ml を入れ 110 °C、8 時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水 50 ml に注ぎクエンチした。その後クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>~CHCl<sub>3</sub>:AcOEt=1:1)で単離した。AcOEt:n-hexane で再結晶し、茶黄色板状結晶の **18** を 496 mg、収率 95% で得た。



brownish yellow plates, m.p. 134~135 °C

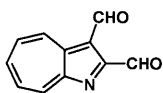
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 7.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 185.5, 168.0, 160.9, 147.3, 139.9, 138.8, 137.0, 136.1, 135.8, 134.1, 133.9, 129.5, 128.9, 127.9, 119.7, 118.93 ppm

IR (KBr) ν 1655 (C=O), 1634 (trans Ph-CH=CHCAz), 983 (trans CH=CH) cm<sup>-1</sup>

#### ○2,3-ジホルミル-1-アザズレン(**17**)の合成

ナス型フラスコに **18** を 156 mg (0.60 mmol) を入れ、四酸化オスミウムを加えた。さらに 70% ジオキサン水溶液を 20 ml 入れ攪拌した。過ヨウ素酸カリウム 248 mg (1.0 mmol) を 30 分間かけて加え、その後 24 時間室温で攪拌し続けた。その後、セライトでろ過しオスミウムを取り除き、反応混合物をクロロホルムで抽出し、そのクロロホルムを水で 1 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムでクロロホルム層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で分離・精製し、**17** を 93 mg、収率 84% で得た。



red needles (from AcOEt-hexane), m.p. 144~145 °C

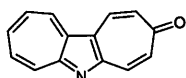
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 188.6, 161.1, 159.2, 146.0, 143.8, 143.7, 143.1, 134.9, 133.6, 122.6 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1690 (C=O), 1653 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○3*H*-ジシクロヘプタ[*b,d*]ピロール-3-オン(**25**)の合成

200 ml ナス型フラスコに **17** を 99 mg (0.53 mmol) 入れ、0.011 M の水酸化ナトリウムを 100 ml (1.10 mmol) 加え **17** が溶けるまで攪拌した。そこにアセトン 0.06 ml (0.82 mmol) を入れ、室温で 10 分間攪拌した。その後ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で単離・精製を行ったところ、**25** を 53 mg、48%の収率で得た。



purple powders, m.p. 195 °C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 8.88 (dd,  $J$  = 10.0, 0.4 Hz, 1H), 8.15 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 10.0, 9.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd,  $J$  = 9.8, 9.6, 0.4 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 12.1, 2.4 Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.94, 149.73, 143.57, 141.37, 140.97, 139.96, 139.89, 138.65, 135.80, 132.45, 131.85, 130.44, 129.95, 107.45 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1592 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

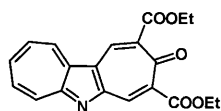
○ジエチル-1-アザシクロヘプタ[*a*]アズレン-3(3*H*)-オン-2,4-ジカルボキシラート(**27**)の合成

#### Method A

三つ口フラスコにアセトンジカルボン酸ジエチル **26**、ジエチルアミンと溶媒としてベンゼンを 20 ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。そこへベンゼン 20 ml に溶かした **17** を加え、Dean-Stark 管、還流管、塩化カルシウム管をつけ、90 °C で加熱還流した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で単離・精製を行った。

## Method B

100 ml ナス型フラスコに **17** を入れ、水酸化ナトリウム水溶液を加え **17** が溶けるまで攪拌した。アセトンジカルボン酸ジエチル **26** を加え、室温で攪拌した。その後ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で、単離・精製を行った。



purple powders , m.p. 148~149 °C

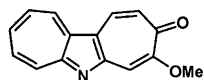
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.93 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.07 (t,  $J = 10.0, 9.6$  Hz, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.2, 167.1, 166.2, 160.8, 159.8, 145.9, 141.8, 141.1, 140.3, 136.3, 134.2, 133.3, 131.6, 130.9, 122.9, 62.1, 61.9, 14.2, 14.1 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1735, 1694 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

## ○4-メトキシ-3*H*-ジシクロヘプタ[*b,d*]ピロロール-3-オン(**29**)の合成

100 ml ナス型フラスコに **28** を 98mg (0.53 mmol) 入れ、0.055M 水酸化ナトリウム水溶液 200 ml (1.10 mmol) を加え **29** が溶けるまで攪拌した。そこにメトキシアセトン **28** を 0.07 ml (0.76 mmol) 入れ、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で、単離・精製を行ったところ、**29** を 79 mg、63% の収率で得た。



purple leaflets (from n-hexane-dichloromethane), m.p. 214~215 °C

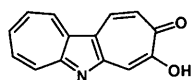
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 8.77 (dd,  $J = 9.6, 1.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 8.10 (ddd,  $J = 9.6, 9.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.99 (ddd,  $J = 9.6, 9.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 9.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.71, 162.43, 161.30, 160.03, 144.94, 138.99, 137.12, 133.07, 132.89, 130.92, 129.39, 128.21, 121.90, 110.14, 56.70 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1614 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○4-ヒドロキシ-3*H*-ジシクロヘプタ[*b,d*]ピロール-3-オン(30)の合成

100 ml ナス型フラスコに **29** を 46 mg (0.20 mmol) 加え、48% 臭化水素酸を 10 ml 加えた。完全に溶解させた後、160 °C で 3 時間加熱還流した。炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整し、濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。再結晶(EtOH)により紫色鱗状結晶を得た。



purple leaflets, m.p. 178 °C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 12.1, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.3, 162.6, 161.0, 160.4, 145.5, 139.0, 137.4, 135.2, 133.4, 132.7, 131.9, 131.1, 125.0, 123.8, 122.8, 111.9 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3250 (OH), 1625 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$



参考文献

- 1) (a) T. Toda, N. Shimazaki, T. Mukai and C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4001; (b) Z. Yoshida, M. Shibata, E. Ogino and T. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3343; (c) S. Kuroda, S. Hirooka, H. Iwaki, M. Ikeda, T. Nakao, S. Kuroda, M. Yasunami and K. Takase, *Chem. Lett.*, **1986**, 2039; (d) M. Niita, K. Nishimura and Y. Iino, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2157; (e) C. Jutz, H. G. Peucker and W. Kosbahn, *Synthesis*, **1976**, 675
- 2) (a) M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama and A. Akaogi, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 831; (b) M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama and A. Toyota, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 835
- 3) (a) H. Higuchi, J. Ojima, M. Yasunami, K. Fujimori, M. Ueno, M. Yoshifuji and G. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, *9*, 1167; (b) N. Kuhnert, G. M. Rossignolo and A. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1157; T. Okujima, N. Komobuchi, Y. Shimizu, H. Uno and N. Ono, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5461
- 4) K. Koizumi, C. Miyake, T. Ariyoshi, K. Umeda, N. Yamauchi, S. Tagashira, Y. Murakami, H. Fujii and N. Abe, *Heterocycles*, **2007**, *73*, 325
- 5) M. Saito, T. Morita, and K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 3696
- 6) (a) C. M. Southan, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1946**, *161*, 391; (b) T. J. Trust, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, **1975**, *7*, 500; (c) T. J. Trust and K. H. Bartlett, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, **1975**, *8*, 381
- 7) (a) W. C. Wildman, B. A. Pursey, *The Alkaloids*, **1968**, *11*, 407; (b) H. G. Capraro and A. Brossi, *The Alkaloids*, **1984**, *23*, 1; (c) O. Boyé and A. Brossi, *The Alkaloids*, **1992**, *41*, 125; (d) C. Le Hello, *The Alkaloids*, **2000**, *53*, 287.
- 8) D. Mesa-Siverio, A. Estévez-Braun, Á. G. Ravelo, J. R. Murguía and A. Rodríguez-Afonso, *Euro. J. Org. Chem.*, **2003**, *21*, 4243
- 9) (a) M. Saito, T. Morita and K. Takase, *Chem. Lett.*, **1974**, 955; (b) M. Saito, T. Morita and K. Takase, *Chem. Lett.*, **1975**, 441; (c) N. Hirata, M. Yasunami and K. Takase, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *22+ 23*, 1849

### 第3章 2-ヘテロアリーールアミノ-1-アザズレン類の合成

#### 3-1 緒言

ヘテロアリーールアミン類は天然物、医薬、農薬、写真、電子材料、顔料などの幅広い分野に見られる重要な化合物であるため、近年その合成は大きな注目を集めている。ヘテロアリーールアミン類は生物活性を有するものが多いため、特に医薬品としての研究が盛んに行われている。一例として Clonidine の塩酸塩は他のグアニジン系化合物に比べてごく少量で降圧作用を示す医薬品であるし、<sup>1)</sup> Amodiaquine の塩酸塩は有効な抗マラリア薬であり、<sup>2)</sup> Flufenamic acid のアルミニウム塩は急性、慢性関節リウマチの解熱消炎鎮痛薬として知られている。<sup>3)</sup>

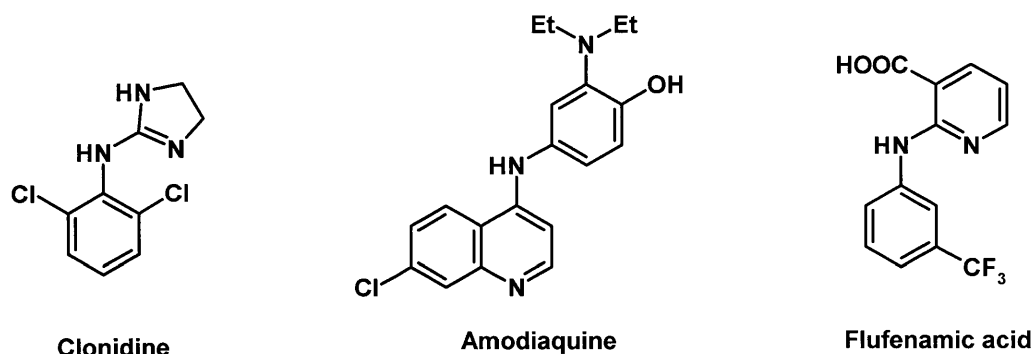


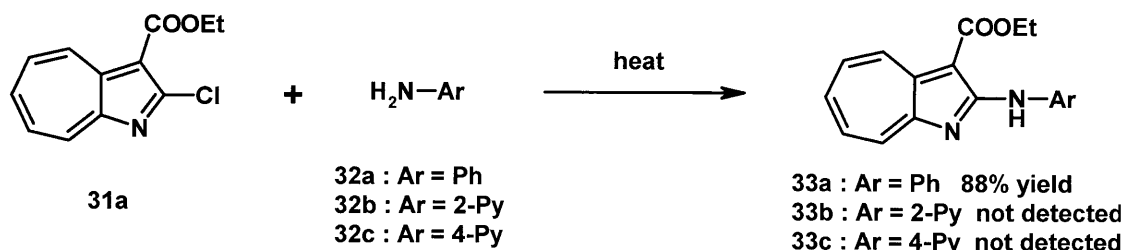
Figure 10.

1-アザズレン誘導体は特異な反応性と物性に加え、生物活性の観点からも興味を持たれている化合物であり、側鎖としてヘテロアリーールアミノ基を導入した 1-アザズレン誘導体は生物活性の発現が期待されるとともに、1-アザズレン骨格を含む縮合環系構築の鍵化合物でもある。様々なヘテロアリーールアミノ基を導入し生物活性のチューニングを行うためには、その一般的な導入法の開拓が不可欠である。

#### 3-2 2-クロロ-1-アザズレン誘導体とヘテロアリーールアミン類との反応

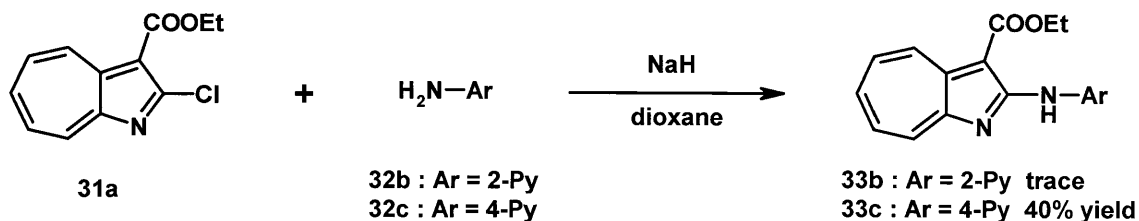
エチル 2-クロロ-1-アザズレン-3-カルボキシレート **31** の 2 位の求電子性が高く、これまでにアルコキシド、アミン、スルホキシドなどの求核試薬と反応し対応する 2-置換体を生成することが知られている。実際 **31a** とアニリン **32a** をエタノール中で 30 分間還流すると、**33a** が 88% の収率で得られる。ところがアニリンを 2-アミノピリジン **32b** や 4-アミノピリジン **32c** に代えての同様の反応では、対応する **33b** 及び **33c** は得られなかった。そこで、ヘテロアリーールアミノ基を有する 1-アザズレン

誘導体を合成するために、2-クロロ-1-アザアズレン誘導体の 2 位のハロゲンへヘテロアリアルアミノ基で置換する一般的手法の開拓を行うこととした。



Scheme 12.

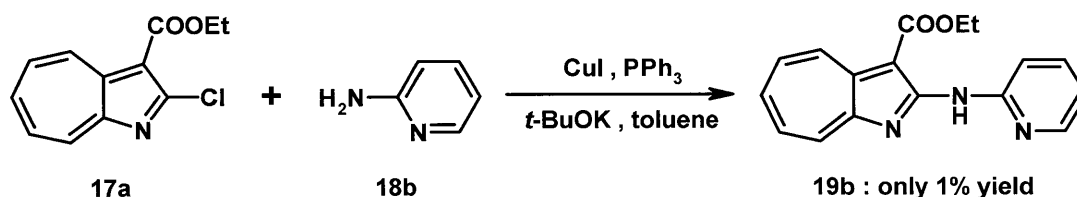
まず、アミンの求核力を高めるため、ピリジニウムアミドを発生させての芳香族求核置換反応を検討することとした。2-アミノピリジン **32b** と NaH をジオキサンに溶かし **31a** を加え 120 °C で 24 時間加熱攪拌すると複雑な混合物が得られ、trace 量の **33b** が得られたのみで原料 **31a** の大部分が回収された。一方、4-アミノピリジン **32c** と NaH のジオキサン溶液に **31a** を加え 140 °C で 6 時間加熱攪拌すると、**33c** が 40% の収率で得られた。



Scheme 13.

近年、天然物合成や機能性材料、医薬品合成の分野などで有用なアリアルアミノ化法として、金属触媒を用いたハロゲン化アリアルとアミンのクロスカップリング反応が盛んに研究されている。そこで **31a** の金属触媒を用いたヘテロアリアルアミノ化を検討した。まず、銅触媒を用いる Ullmann 型のクロスカップリングを行った。Ullmann 縮合が最初に報告された当初は化学量論量の銅触媒が必要であり、反応温度も高く低収率であったが、最近は多くの改良法が見出され、温和な条件下、高収率でジアリアルアミンを得る方法が開拓されているので、この方法を活用することとした。

ヘテロアリアルアミン合成の際に汎用性の高い銅触媒である CuI を 22 mol% 用い、PPh<sub>3</sub>、*t*BuOK 存在下 **31a** と **32b** をトルエン中で 120 °C、24 時間加熱攪拌したところ沈殿が生じ、TLC で反応溶液中の生成物を確認したところ複雑な混合物であった。カップリング体 **33b** はわずかに 1% 得られたのみで、原料 **31a** が 55% 回収された。



Scheme 14.

33b はそれ自体が配位子となることのできるため、反応終了後に確認された沈殿は下図のように 33b が金属銅に配位した錯体 34 と考えられ、このため触媒が被毒されてしまい、以後の反応が進行せず低収率であったと考えられる。

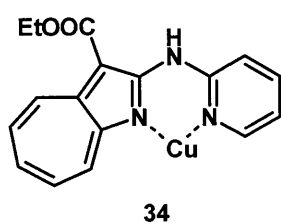
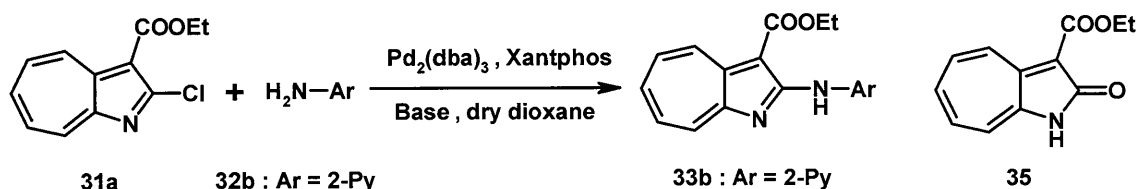


Figure 11.

また、Ullmann カップリングにおいてハロゲン化アリアルはヨード体やブロモ体でよく反応が進行することが知られているが、クロロ体はその反応性の低さから効果的な研究例は少ない。そのため、収率の良い一般的な反応条件が確立されているとは言い難い。2-ブロモ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチルの合成が比較的困難なこともあり、この反応の収率向上は難しいと考え、別の触媒反応を行うこととした。



Scheme 15.

別法としてパラジウム触媒を用いる Buchwald-Hartwig 反応を検討した。ビアリアルアミンの収率は使用するパラジウム触媒、配位子、塩基、溶媒の選択によって大きく異なることが知られている。この反応において汎用性が高く反応活性なパラジウム触媒として  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、優れた官能基耐性を持つ塩基として  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を使い、アリアルアミノ化では有用な二座配位子として知られる Xantphos を使用した。溶媒は一般的に孤立電子対を有しているものが良好な結果を示すことが知られているので、 $100^\circ\text{C}$  付近まで反応温度を上げられるジオキサンを選んだ。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  存在下 31a と 32b をジオキサン中で  $120^\circ\text{C}$ 、24 時間加熱攪拌したところ、33b が 71%の収率で得られ、31a が 10%回収された。Ullmann 型のクロスカップリングの場合と異なり、反応終了後の溶液にも沈殿は見られなかったため、カップリング生成物 33b がパラジウムと錯形成することなく触媒サイクルがうまく働いていると考えられる。

同様の条件で塩基を *t*BuOK に代えて行ったところ、**33b** が収率 40%、**31a** が 7%、エチル 2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート **35** が 15% 得られた。*t*BuOK では塩基性が強すぎ、副反応を起こしてしまうことがわかった。

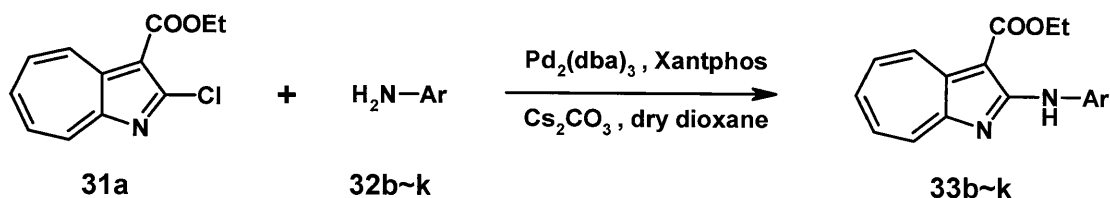
そこで塩基は官能基耐性に優れた Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> が適当であると考え、次に使用する試薬のモル比等を変えて条件検討を行った。

Table 7. Reaction of **31a** with **32b**.

Entry	<b>31a</b> (mmol)	<b>32b</b> (mmol)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (mol%)	Xantphos* (mmol)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	dioxane (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	<b>33b</b> (%)
1	0.31	0.30	2	0.01	0.35	3	120	24	70
2	0.63	0.63	2	0.02	0.76	3	120	24	69
3	0.63	0.61	3	0.02	0.73	3	120	30	71
4	1.03	1.24	2	0.04	1.17	4	120	89	63
5	1.03	1.12	2	0.03	1.06	4	120	27	71

\*Xantphos/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ≒ 1.1

パラジウム触媒は 2 mol% と 3 mol% でほとんど収率に有意差は認められず (Entry 2 & 3)、反応時間は 30 時間を超えると収率が下がることがわかった (Entry 4)。また、反応のスケールを上げて、収率はほとんど変わらなかった (Entry 1 & 5)。他のアミンについてもヘテロアリールアミノ化反応を試した。



Scheme 16.

Tabbel 8. Reaction of 31a with heteroarylamines.

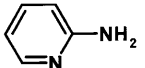
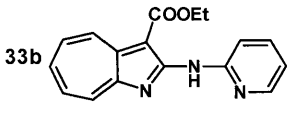
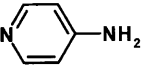
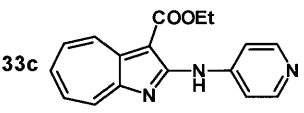
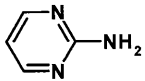
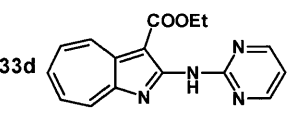
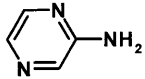
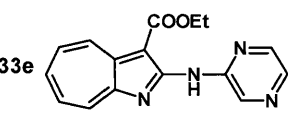
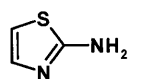
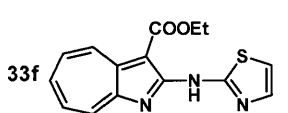
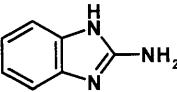
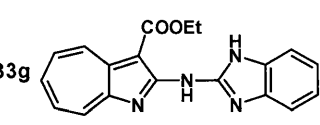
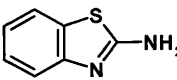
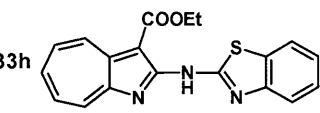
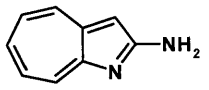
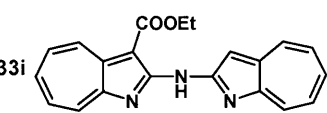
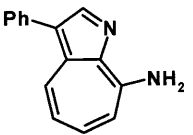
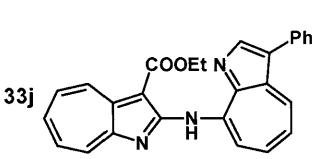
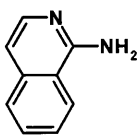
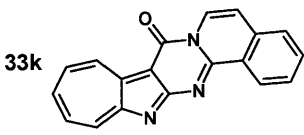
Entry	ArNH <sub>2</sub>	Product	Yield % (recovery %)
1	<b>32b</b> 	<b>33b</b> 	72 (10)
2	<b>32c</b> 	<b>33c</b> 	59 (-)
3	<b>32d</b> 	<b>33d</b> 	50 (trace)
4	<b>32e</b> 	<b>33e</b> 	73 (-)
5	<b>32f</b> 	<b>33f</b> 	67 (-)
6	<b>32g</b> 	<b>33g</b> 	52 (trace)
7	<b>32h</b> 	<b>33h</b> 	65 (-)
8	<b>32i</b> 	<b>33i</b> 	70 (-)
9	<b>32j</b> 	<b>33j</b> 	52 (-)
10	<b>32k</b> 	<b>33k</b> 	44 (-)

Table 9. Reaction of 31a with heteroaryl amines.

Entry	31a (mmol)	Ar-NH <sub>2</sub> (mmol)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (mol%)	Xantphos* (mmol)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	dioxane (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	0.63	32b (0.64)	2	0.02	0.76	3	120	24	33b (70)
2	0.63	32b (0.62)	3	0.02	0.73	3	120	30	33b (72)
3	0.51	32c (0.67)	1	0.008	0.69	5	100	10	33c (33)
4	0.30	32c (0.34)	1	0.006	0.36	5	100	14	33c (35)
5	0.31	32c (0.40)	1	0.002	0.59	3	100	20	33c (39)
6	0.30	32c (0.34)	1	0.004	0.36	5	120	15	33c (59)
7	0.51	32c (0.66)	1	0.006	0.73	5	120	20	33c (30)
8	0.30	32c (0.35)	1	0.008	0.65	3	120	24	33c (22)
9	0.37	32d (0.28)	6	0.02	0.49	8	100	24	33d (21)
10	0.33	32d (0.30)	7	0.03	0.36	2.5	120	14	33d (50)
11	1.38	32e (0.98)	6	0.06	1.36	10	100	24	33e (73)
12	1.01	32f (1.03)	5	0.05	1.13	5	110	24	33f (67)
13	0.34	32g (0.31)	5	0.02	0.36	2.5	120	24	33g (48)
14	0.71	32g (0.69)	6	0.07	0.66	2.5	120	26	33g (43)
15	0.65	32g (0.64)	6	0.06	0.67	2.5	120	30	33g (49)
16	0.66	32g (0.64)	7	0.06	0.69	2.5	120	24	33g (52)
17	0.32	32h (0.32)	5	0.02	0.40	2.5	120	24	33h (35)
18	0.95	32h (0.93)	6	0.09	0.98	2.5	120	22	33h (65)
19	0.64	32h (0.62)	7	0.06	0.71	2.5	120	18	33h (52)
20	0.31	32i (0.37)	3	0.01	0.39	6	100	16	33i (43)
21	0.30	32i (0.36)	6	0.02	0.39	6	100	13	33i (65)
22	0.31	32i (0.42)	8	0.03	0.44	6	100	4	33i (70)
23	0.84	32i (0.75)	9	0.08	0.91	15	100	5	33i (68)
24	0.33	32j (0.32)	5	0.02	0.44	5	110	24	33j (48)
25	0.42	32j (0.47)	5	0.02	0.49	3	120	48	33j (31)
26	0.51	32j (0.50)	6	0.03	0.63	5	110	24	33j (52)
27	0.60	32k (0.60)	4	0.03	0.7	3	120	5	33k (14)
28	0.30	32k (0.31)	5	0.02	0.36	2.5	120	24	33k (23)
29	0.32	32k (0.31)	6	0.02	0.36	3	120	24	33k (44)

\*Xantphos/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ≐ 1.1

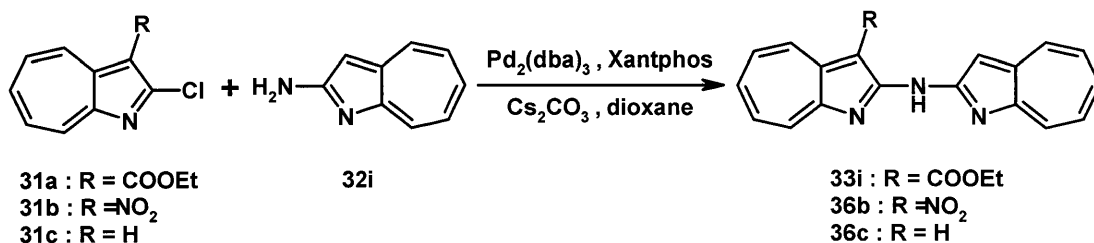
一般的に反応性が低いといわれる塩化アリールを用いて、いずれも中程度～好収率でカップリング生成物を得ることができた。33cは反応時間を延ばすとわずかずつではあるが収率の向上が見られた (Entry 3~5)。温度を 100°C から 120°C に上げると収率が向上した (Entry 6)。120°C のまま反応時間を延ばすと収率は減少した (Entry 7,8)。33d

は温度を上げ、反応時間を短くすると収率が向上した (Entry 9,10)。33g は触媒量や反応時間を変化させても収率に有意差は見られなかった (Entry 13~16)。33h は触媒量 6 mol%、反応時間 22 時間で最も良い収率であった (Entry 17~19)。33i は触媒量を増やすと反応時間が短く、収率も向上した (Entry 20~23)。33j は反応時間が 24 時間で触媒量を増やすとわずかながら収率が向上した (Entry 24~26)。

興味深いことに 1-アミノイソキノリン 33k は auto-Tandem catalysis が起こり、ワンポットで環化体 33k が得られた。auto-Tandem catalysis は縮合複素環化合物を短工程で合成できることから、近年天然物の全合成や創薬化学の分野で注目されている反応である。<sup>4)</sup>

全体として触媒量を 6 mol%程度使い、120 °Cで 24 時間以内に反応をクエンチした場合に最も良い結果が得られた。

次にアリールアミンを 2-アミノ-1-アザアズレン 33i とし、ハロゲン化アリールであるエチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート 31a の 3 位をニトロ基、及び無置換のものに替えて同様の反応を試みた。3 位にニトロ基をもつ 36b ができれば、その後リン試薬を作用させることで脱酸素反応を経てナイトレンを発生させ、C-H 挿入反応により新規 5 環性縮合複素環化合物を合成できる可能性がある。



Scheme 17.



Table 9. Reaction of 2-chloro-1-azaazulene derivatives with 32i.

Entry	Ar-Cl (mmol)	32i (mmol)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (mol%)	Xantphos* (mmol)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	dioxane (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	31a 0.31	0.37	3	0.01	0.39	6	100	16	33i 43
2	31a 0.30	0.36	6	0.02	0.39	6	100	13	33i 65
3	31a 0.31	0.42	8	0.03	0.44	6	100	4	33i 70
4	31a 0.84	0.75	9	0.08	0.91	15	100	5	33i 68
5	31b 0.30	0.35	2	0.01	0.43	6	100	18	36b 59
6	31b 0.30	0.35	3	0.01	0.52	10	100	26	36b 63
7	31b 0.30	0.35	8	0.02	0.43	6	100	14	36b 60
8	31c 0.28	0.20	6	0.01	0.24	6	100	24	36c 39
9	31c 0.21	0.23	6	0.01	0.27	6	100	36	36c 23

\*Xantphos/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = 1.1

電子吸引性基であるエステル基を持つ **31a** は触媒量を増やすと反応時間は短く、収率も良くなる傾向があることがわかった (Entry 1~4)。一方、別の電子吸引性基としてニトロ基を持つ **31b** は触媒量の変化による収率の向上は見られなかった (Entry 5~7)。しかし、無置換体ではパラジウム触媒を 6 mol% 使用し 24 時間反応を行っても収率は 39% であった (Entry 8)。反応時間を延長すると収率は低下した (Entry 9)。このことから 2-クロロ-1-アザアズレンの 3 位に電子吸引性基が存在すると、カップリング体は好収率で得られることがわかった。これは基質の電子状態がカップリング体の収率に大きく寄与していることを示す。**31b** は溶媒に対する溶解性が乏しいため、若干収率が低くなる結果となった。

1-アザアズレン誘導体に単環のヘテロアリアルアミノ基が置換した **33b~f** の UV/Vis スペクトルを以下に示す。

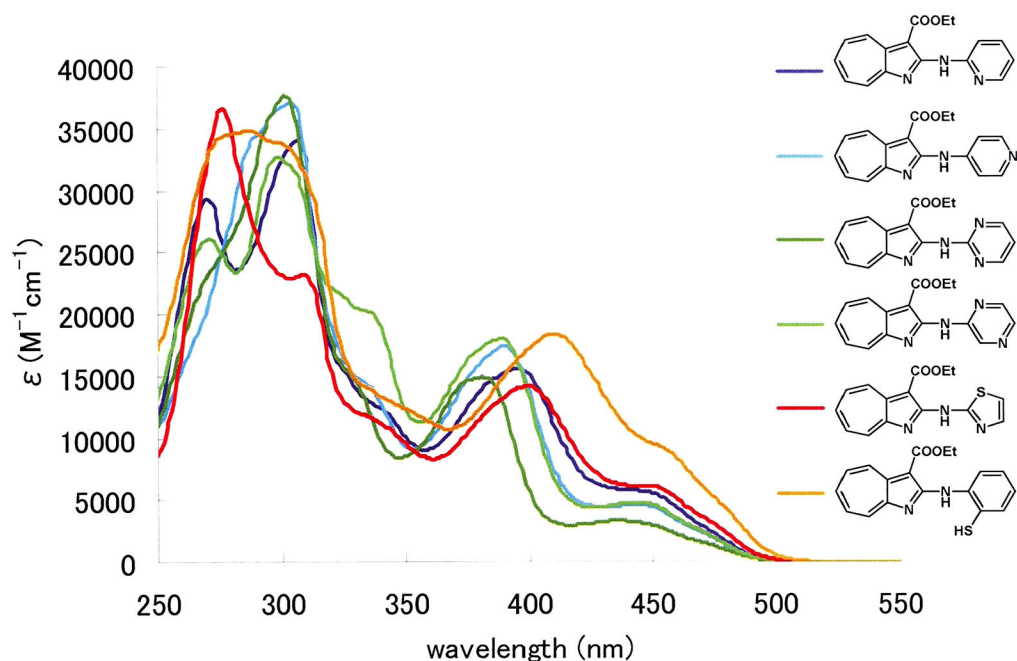


Figure 12. UV-Vis spectral data (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

2つの1-アザズレン環を持つジヘテロアリアルアミン **33i**, **33j**, **36b**, **36c** は共役がより広がっているため大きく長波長シフトしていることがわかった。

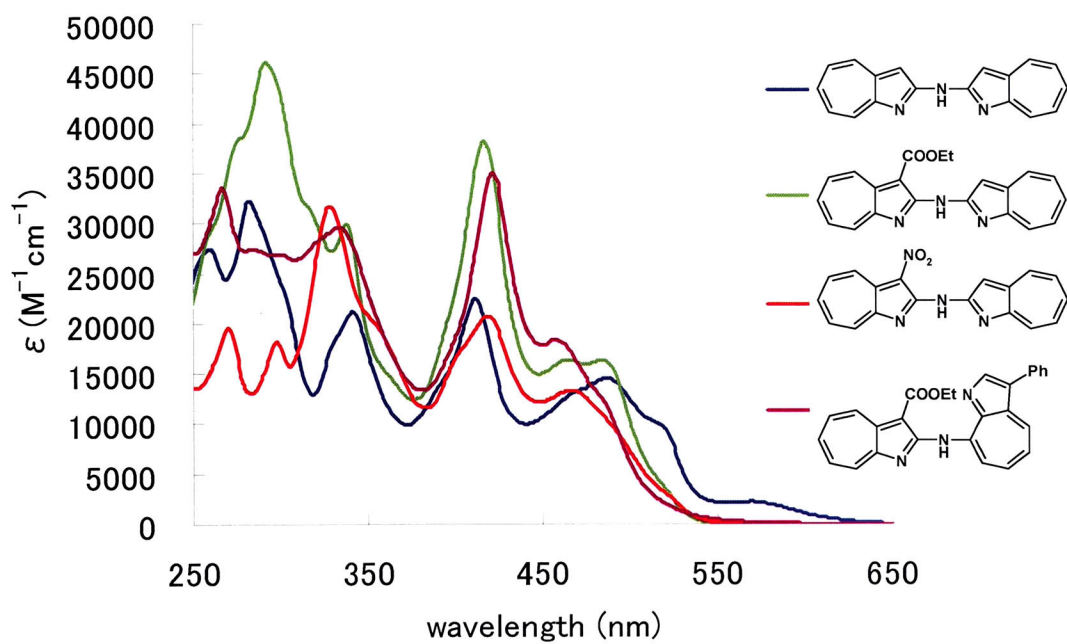


Figure 13. UV-Vis spectral data (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

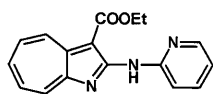
### 3-3 結論

- 今までは合成困難であった 2-ヘテロアリーールアミノ-1-アザアズレン誘導体が Buchwald-Hartwig 反応を利用することで、2-クロロ-1-アザアズレン誘導体から中〜好収率で容易に合成することができた。  
これにより、一般的な 2-クロロ-1-アザアズレン誘導体の 2 位へのヘテロアリーールアミノ化が確立できた。
- 反応温度は 120 °C、反応時間は 15~24 時間、パラジウム触媒は 6 mol%程度用いた時が最も良い収率であることがわかった。
- 2-クロロ-1-アザアズレンの 3 位の置換基が電子吸引性基（エステル基、ニトロ基）の場合には、反応温度が 100 °Cでも好収率でカップリング体 **33i**、**36b** が得られた。
- アミンとして 1-アミノイソキノリンを用いてカップリング反応を行った時はカップリング体がさらに環化反応まで進行し、ワンポットで新規縮合複素環が合成できる auto-Tandem catalysis が起こった。今後反応の条件検討を行うことで、他のアミンでも auto-Tandem catalysis が起こると考えられる。

### 3-4 実験の部

○エチル 2-(2-ピリジル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33b**) の合成

ヤングチューブをフレイムドライした後アルゴン置換し、**31a** を 148 mg (0.63 mmol)、2-アミノピリジン **32b** を 58 mg (0.62 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 238 mg (0.73 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 17 mg (0.019 mmol)、Xantphos 12 mg (0.02 mmol)をヤングチューブに加え、dry dioxane に溶かし 120°Cで 30 時間加熱還流した。その後クエンチをして CHCl<sub>3</sub> で抽出し、有機層を濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane =1:8~1:5)で分離・精製して **33b** の黄色針状結晶を得た。



yellow needles, m.p. 134~136 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.20 (br s), 9.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

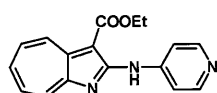
8.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 10.0$ , 1H), 7.77 (dd,  $J = 10.0$ , 10.0 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.4$ , 7.2 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 10.4$ , 9.6 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 10.0$ , 9.6 Hz, 1H), 6.99 (ddd,  $J = 7.2$ , 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.53 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.63, 164.19, 160.77, 152.85, 148.24, 147.06, 138.07, 133.70, 133.57, 133.32, 131.83, 131.38, 118.23, 113.59, 99.63, 60.43, 14.67 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3272 (NH), 1669 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(4-ピリジル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33c**)の合成

ヤングチューブをフレイムドライした後アルゴン置換し、**31a** を 71 mg (0.30 mmol)、2-アミノピリジン **32b** を 32 mg (0.34 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  117 mg (0.36 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  3 mg (0.003 mmol)、Xantphos 2 mg (0.004 mmol)をヤングチューブに加え、dry dioxane に溶かし 120°C で 15 時間加熱還流した。その後クエンチをして  $\text{CHCl}_3$  で抽出し、有機層を濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-hexane=1:5~1:3) で分離・精製して黄土色粉末 **33c** を収量 53 mg、収率 59% で得た。



brownish yellow powders, m.p. 196~198 °C

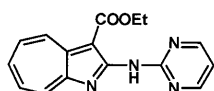
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.08 (br s, 1H), 9.03 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.8$ , 1.5 Hz, 2H), 8.44 (dd,  $J = 9.9$ , 0.7 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.86-7.67 (m, 3H), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.54 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.55, 165.14, 160.50, 150.60, 146.39, 134.35, 133.85, 133.44, 132.78, 131.86, 113.49, 99.46, 60.64, 14.59 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3458 (NH), 1663 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(2-ピリミジル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート (**33d**)の合成

フレイムドライしアルゴン置換したヤングチューブに、**31a** を 77 mg (0.33 mmol)、2-アミノピリミジン **32d** を 28 mg (0.30 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 118mg (0.36 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 20 mg (0.022 mmol)、Xantphos 28 mg (0.048 mmol)と dry dioxane 2.5ml を加え 120°Cで 14 時間加熱攪拌した。水でクエンチ後、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:8~AcOEt:MeOH=5:1)で分離・精製し、黄色針状結晶の **33d** を 48 mg、50%の収率で得た。



yellow needles, m.p. 151~153 °C

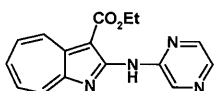
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.73 (br s, 1H), 9.16 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*= 4.8 Hz, 2H), 8.64 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.87-7.70 (m, 3H), 6.97 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 4.56 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.96, 163.22, 160.75, 158.62, 158.31, 146.58, 135.02, 134.21, 133.53, 133.29, 132.56, 115.08, 100.38, 60.63, 14.60 ppm

IR (KBr) ν = 3272 (NH), 1662 (C=O) cm<sup>-1</sup>

○エチル 2-(2-ピラジニル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33e**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三つ口フラスコにアミノピラジン **32e** 93 mg (0.98 mmol)、**31a** 326 mg (1.38 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 443 mg (1.36 mmol)、Xantphos 37 mg (0.064 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 54 mg (0.064 mmol)を入れ dry dioxane 10 ml に溶かし 24 時間還流した。飽和食塩水を加え中間層をろ過した後、ろ液をクロロホルムで 3 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>~CHCl<sub>3</sub>:AcOEt=1:1) で単離・精製すると収量 212 mg、収率 73%で黄色粉末 **33e** を得た。



yellow powders, m.p. 160~161 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.23 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.11 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.84 (t, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*= 9.6

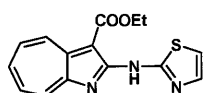
H<sub>2</sub>, 1H), 7.71 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.70, 163.49, 160.24, 149.57, 146.86, 142.20, 138.39, 137.02, 134.54, 133.75, 133.42, 132.84, 132.14, 99.55, 60.58, 14.61 ppm

IR (KBr) ν 3255 (NH), 1650 (C=O) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : C, 65.30; H, 4.79; N, 19.04. Found : C, 65.31; H, 4.76; N, 19.06.

○エチル 2-(2-チアゾリル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33f**)の合成

フレームドライシアルゴン置換したヤングチューブに、**31a** を 239 mg (1.02 mmol)、2-アミノチアゾール **32f** を 1.03 mg (1.03 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 368 mg (1.13 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 48 mg (0.051 mmol)、Xantphos 29 mg (0.05 mmol)と dry dioxane 5ml を加え 110°Cで 24 時間加熱攪拌した。水でクエンチ後、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:8~1:3)で分離・精製し、黄色針状結晶の **33f** を 206 mg、67%の収率で得た。



yellow needles, m.p. 125~127 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.59 (br s, 1H), 9.13 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.86-7.69 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

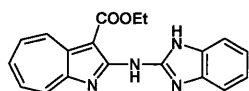
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.25, 161.86, 159.94, 159.68, 147.46, 138.16, 134.62, 133.71, 133.54, 132.75, 132.29, 113.27, 98.80, 60.60, 14.66 ppm

IR (KBr) ν 3289 (NH), 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>

○エチル 2-(2-ベンゾイミダゾリル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33g**)の合成

アルゴン雰囲気下フレームドライしたヤングチューブに **31a** 156 mg (0.66 mmol)、2

ーアミノベンゾイミダゾール **32g** 85 mg (0.64 mmol)、Xantphos 38 mg (0.066 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 45 mg (0.049 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 224 mg (0.69 mmol)を入れ、dry dioxane 2.5 ml に溶かし、120 °Cで 24 時間加熱攪拌した。水でクエンチシクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミン処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:1)で分離・精製すると収量 110 mg、収率 52%で黄色針状晶 **33g** を得た。



yellow needles, m.p. 206~207 °C

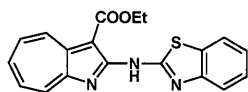
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 4.51 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 6.8 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 164.93, 162.42, 158.96, 148.45, 146.77, 141.74, 135.08, 133.93, 133.89, 132.70, 132.46, 132.23, 121.96, 121.23, 117.59, 110.31, 99.20, 60.74, 14.69 ppm

IR (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3382 (benzimidazolyl NH), 3322 (NH), 1655 (C=O) cm<sup>-1</sup>

○エチル 2-(2-ベンゾチアゾリル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33h**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライしたヤングチューブに **31a** 222 mg (0.95 mmol)、2-アミノベンゾチアゾール(**32h**) 140 mg (0.93 mmol)、Xantphos 53 mg (0.092 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 58 mg (0.063 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 317 mg (0.98 mmol)を入れ、dry dioxane 2.5 ml に溶かし、120 °Cで 22 時間加熱攪拌した。水でクエンチシクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミン処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:8)で分離・精製すると収量 210 mg、収率 65%で橙色針状晶 **33h** を得た。



orange needles, m.p. 177~178 °C

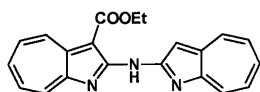
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.71 (s, 1H), 9.09 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 10.0, 9.6$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 10.0, 9.6$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 10.0, 9.6$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.27 (ddd,  $J = 8.0, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 6.8$  Hz, 2H), 1.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.24, 161.73, 159.40, 159.26, 149.66, 147.14, 135.15, 133.73, 133.56, 133.32, 133.28, 132.75, 125.99, 123.13, 121.05, 120.56, 99.16, 60.72, 14.70 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3249 (NH), 1653 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(1-アザアズレン-2-イル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(33i)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三つ口フラスコに 32i 61 mg (0.42 mmol)、31a 73 mg (0.31 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  143 mg (0.44 mmol)、Xantphos 17 mg (0.03 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  23 mg (0.025 mmol)を入れ dry dioxane 6 ml に溶かし 4 時間還流した。クロロホルムで 3 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3 \sim \text{AcOEt}$ )で単離・精製すると収量 75 mg、収率 70%で橙色粉末 33i を得た。



orange powders, m.p. 189~193  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.7 (s, 1H), 9.15 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.83 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = \text{Hz}$ , 1H), 7.72-7.52 (m, 4H), 4.57 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.55 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.38, 163.54, 161.56, 160.58, 156.73, 148.40, 147.17, 134.40, 133.54, 133.30, 133.18, 132.80, 132.10, 131.54, 130.63, 129.98, 129.18, 103.89, 100.18, 60.55, 14.71 ppm

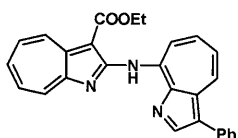
IR (KBr)  $\nu$  3280 (NH), 1660 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$



*Anal.* Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C , 73.45 ; H , 4.99 ; N , 12.24. Found : C , 73.55 ; H , 5.10 ; N , 12.03.

○エチル 2-(3-フェニル-1-アザアズレン-8-イル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**33j**)の合成

フレイムドライシアルゴン置換したヤングチューブに、**31a** を 122 mg (0.52 mmol)、8-アミノ-3-フェニル-1-アザアズレン **32j** を 111 mg (0.51 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 205 mg (0.63 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 28 mg (0.031 mmol)、Xantphos 17 mg (0.03 mmol)と dry dioxane 5ml を加え 110°Cで 24 時間加熱攪拌した。水でクエンチ後、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:8~1:3)で分離・精製し、赤色針状結晶の **33j** を 114 mg、52%の収率で得た。



red needles, m.p. 214~215 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.83 (br s, 1H), 10.19 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 9.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 9.56 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 9.96 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.88-7.72 (m, 3H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

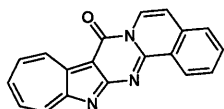
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.56, 163.79, 159.95, 149.11, 146.84, 146.68, 146.11, 138.58, 138.45, 135.25, 135.23, 135.09, 133.58, 133.46, 133.37, 132.94, 129.46, 128.98, 128.81, 126.58, 124.63, 120.42, 102.10, 61.00, 14.74 ppm

IR (KBr) ν 3232 (NH), 1682 (C=O) cm<sup>-1</sup>

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**31a**)と 1-アミノイソキノリン(**32k**)との反応

フレイムドライシアルゴン置換したヤングチューブに、**31a** を mg (0.32 mmol)、1-アミノイソキノリン **32k** を 45 mg (0.31 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 117 mg (0.36 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 17 mg (0.019 mmol)、Xantphos 11 mg (0.02 mmol)と dry dioxane 3 ml を加え 120°Cで 24 時間加熱攪拌した。水でクエンチ後、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてから濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー(AcOEt:n-hexane=1:8~1:5)で分離・精製し、黄色針状結晶の **33k** を 38 mg、44%の収率で得た。



yellow needles, m.p. 148 °C (dec.)

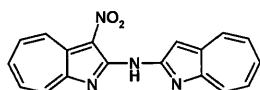
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.55 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 9.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.85 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 3H), 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.84, 157.08, 151.73, 145.14, 137.34, 136.58, 134.80, 134.57, 134.01, 133.82, 133.01, 128.67, 128.53, 127.45, 126.33, 121.94, 113.47, 102.43 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1688 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○2-(3-ニトロ-1-アザアズレン-2-イル)アミノ-1-アザアズレン(**36b**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三つ口フラスコに 2-アミノ-1-アザアズレン **32i** 52 mg (0.35 mmol)、2-クロロ-3-ニトロ-1-アザアズレン **31b** 62 mg (0.30 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  167 mg (0.52 mmol)、Xantphos 8 mg (0.013 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  10 mg (0.011 mmol) を入れ dry dioxane 10 ml に溶かし 26 時間還流した。クロロホルムで 3 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3 \sim \text{AcOEt}$ )で単離・精製すると収量 60 mg、収率 63%で橙色粉末 **36b** を得た。



orange powders, m.p. 193~195 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.0 (s, 1H), 9.48 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.03 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.63 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H) ppm

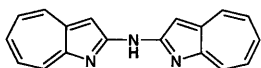
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.01, 159.56, 157.50, 156.29, 148.31, 141.25, 137.02, 136.67, 136.51, 135.81, 134.59, 132.78, 132.61, 132.26, 130.27, 129.49, 104.36 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3330 (NH), 1534, 1324 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + 1/3 AcOEt : C, 67.16; H, 4.28; N, 16.21. Found : C, 67.24; H, 4.26; N, 15.93.

○ビス(1-アザアズレン-2-イル)アミン(36c)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三つ口フラスコに 2-アミノ-1-アザアズレン 32i 30 mg (0.20 mmol)、2-クロロ-1-アザアズレン 31c 46 mg (0.28 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 81 mg (0.24 mmol)、Xantphos 8 mg (0.014 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 11 mg (0.012 mmol) を入れ dry dioxane 6 ml に溶かし 4 時間還流した。クロロホルムで 3 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>~CHCl<sub>3</sub>:AcOEt=1:1)で単離・精製すると収量 22 mg、収率 39% で赤色粉末 36c を得た。



red powders, m.p. 197~199 °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.6 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.69-7.66 (m, 4H), 7.60-7.52 (m, 4H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.19, 157.33, 147.21, 132.46, 130.27, 130.24, 129.47, 129.03, 103.07 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3366 (NH) cm<sup>-1</sup>

参考文献

- 1) (a) 首藤紘一, “JAPIC 日本の医薬品 構造式集 2005”, 2005; (b) C. Shiba, A. Gamboa, R. Abraham, S. R. Raj, A. Diedrich, B. Black, D. Robertson and I. Biaqqioni, *Hypertension*, 2006, 47, 522
- 2) F. Lopes, R. Capela, J. O. Goncaves, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, J. Iley, C. M. Casimiro, J. Bom, Moreira, Rui, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 7663
- 3) 山川浩司, 金岡祐一, 岩澤義郎, “メディシナルケミストリー 第5版”, 2004
- 4) (a) D. E. Fogg and E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, 248, 2365; (b) C. Meyers, G. Rombouts, K. T. J. Loones, A. Coelho and B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 465; (c) N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto and K. Takasu, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7451

## 第4章 2-ヘテロアリールメルカプト-1-アザアズレン類の合成及び反応に関する研究

### 4-1 緒言

ジアリールアミン類と同様、ジアリールスルフィド類も生物活性を有するものが知られている。Azathioprine は移植手術における免疫抑制剤として使用されているし、<sup>1)</sup> 代謝型グルタミン酸受容体の拮抗薬なども報告されている。<sup>2)</sup>

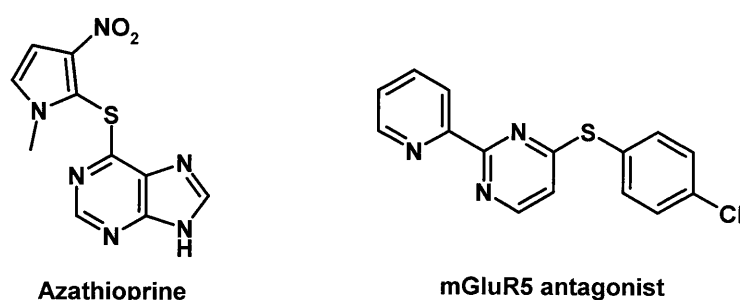


Figure 14.

また、1,2,4-トリアゾール環を有する誘導体には深在性真菌症に用いられる抗真菌薬である Fluconazole<sup>3)</sup> や比較的単純な 1,2,4-トリアゾール誘導体である **37** も抗真菌活性を有することが報告されている。<sup>4)</sup>

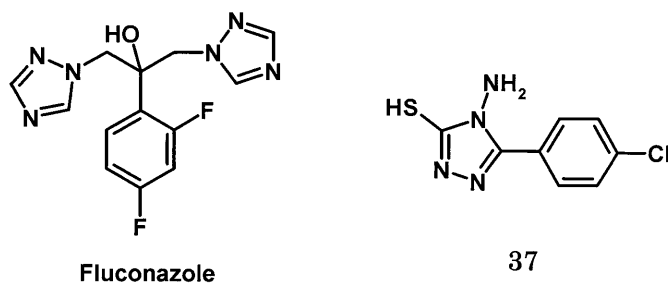
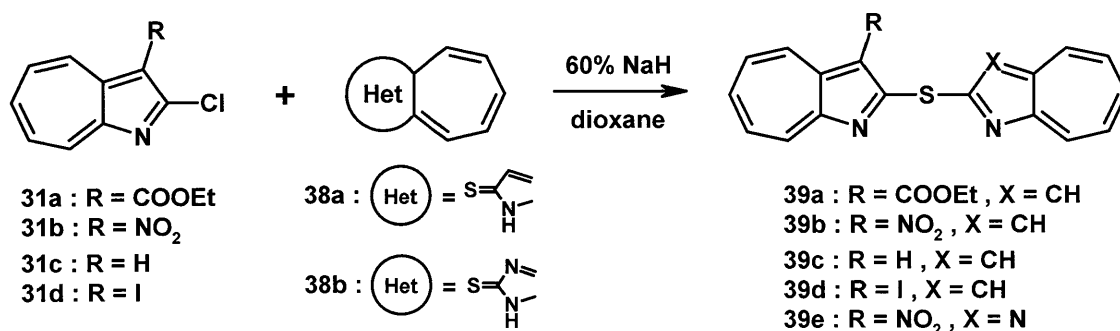


Figure 15.

前章では 2-クロロ-1-アザアズレンのヘテロアリールアミノ化の検討を行ったが、アリールメルカプト-1-アザアズレン類の合成もまた有用な系の開拓に資するものである。本章では生物活性の差異、及び有機合成的観点からヘテロアリールアミノ化との反応性の違いを調べるため、2-クロロ-1-アザアズレン誘導体のアリールメルカプト化について検討した。

4-2 2-クロロ-1-アザアズレン誘導体と 2-メルカプト-1-アザー及び 2-メルカプト-1,3-ジアザアズレンとの反応

含硫黄芳香族化合物として 1,2-ジヒドロ-1-アザアズレン-2-チオン **38a** と 2-メルカプト-1,3-ジアザアズレン **38b** を用いた。まず、塩基により硫黄アニオンを発生させ、2-クロロ-1-アザアズレン誘導体の 2 位への  $S_NAr$  反応を起こすことでヘテロアリールスルフィドの合成を検討した。



Scheme 18.

Table 10. *S*-arylation of 2-chloro-1-azaazulene derivatives.

Entry	Compounds (mmol)	60% NaH (mmol)	dioxane (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<b>31a</b> 0.20 <b>38a</b> 0.20	0.40	10	100	2	<b>39a</b> 71
2	<b>31b</b> 0.09 <b>38a</b> 0.10	0.32	10	100	6	<b>39b</b> 80
3	<b>31c</b> 1.30 <b>38a</b> 0.93	1.17	10	100	4	<b>39c</b> 88
4	<b>31d</b> 0.48 <b>38a</b> 0.46	0.75	10	100	2	<b>39d</b> 62
5	<b>31b</b> 0.18 <b>38b</b> 0.20	0.35	10	100	4	<b>39e</b> 85

その結果、好収率で目的とするジヘテロアリールスルフィド **39a~e** が合成できた。電子吸引性基を持つ **31a**、**31b** の反応は短時間、高収率で目的のジアリールスルフィド **39a**、**39b** が得られた (Entry 1 & 2)。無置換の **31c** を用いた実験では予想に反し高収率で **39c** が合成できた (Entry 3)。弱い電子供与性基であるヨードが置換した **31d** の反応は電子吸引性基や無置換のものより収率が下がった (Entry 4)。Entry 5 ではジオキサンに対する溶解性の低い **31b**、**38b** を用いても反応は効率よく進み、高収率で **39e** が得られた。これは **38b** の 1,3 位に電気陰性度の高い窒素原子が配置しており、それにより -SH の酸性度が増し効率よくアニオンを発生できるためではないかと考えた。塩基による直接 *N*-アリール化と異なり、この *S*-アリール化反応が好収率で進行した理由

は発生した硫黄アニオン **38a**、**38b** がアリールアミンから発生した芳香族窒素アニオンよりも求核力が高いためであると考えた。得られた生成物は全てジヘテロアリールスルフィドであり、予想された *N*-アリール体 **40** は確認されなかった。

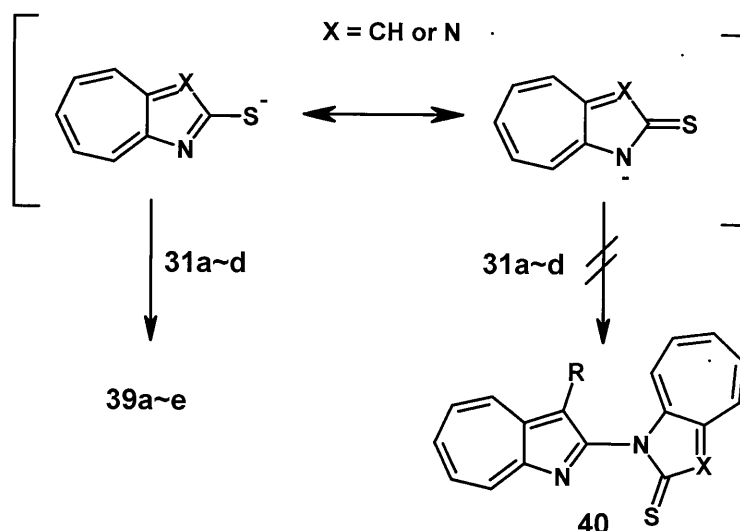
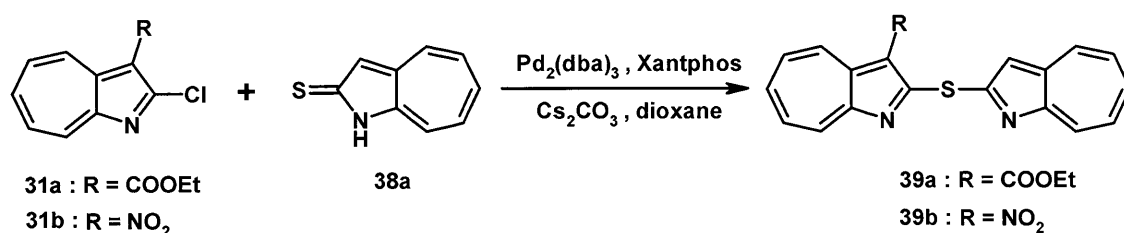


Figure 16.

2-メルカプト-1-アザアズレン及び 2-メルカプト-1,3-ジアザアズレンは各種スペクトルによるその構造の解析からはチオン形が安定とされている。これらのメルカプト体から生じるアニオンでは次のような共鳴が存在すると考えられ、より電気陰性度の高い窒素上にアニオンが存在すると考えられる。しかし、硫黄上にアニオンが存在する構造からの反応速度が高い（求核性が高い）ことから、スルフィド体を形成したものと考えられる。

金属触媒を用いたヘテロアリールメルカプト化は副生成物として対応するジスルフィドが生成してしまうことや有機硫黄化合物が触媒を不活性化してしまうため、アルコールやアミンのクロスカップリング反応に比べて報告例は少ない。そこで、ヘテロアリールアミノ化した時と同様の条件で、パラジウム触媒を用いたヘテロアリールアミノ化を検討した。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Xantphos、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下 **31a**、**b** と **38a** をジオキサン中で 100 °C、24 時間加熱攪拌した。



Scheme 18.

Table 11. *S*-arylation using Pd catalyst.

Entry	Ar-Cl (mmol)	<b>38a</b> (mmol)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (mol%)	Xantphos* (mmol)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	dioxane (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<b>31a</b> (0.23)	0.22	7	0.015	0.31	6	100	24	<b>39a</b> (50)
2	<b>31b</b> (0.16)	0.16	6	0.015	0.22	6	100	24	<b>39b</b> (38)

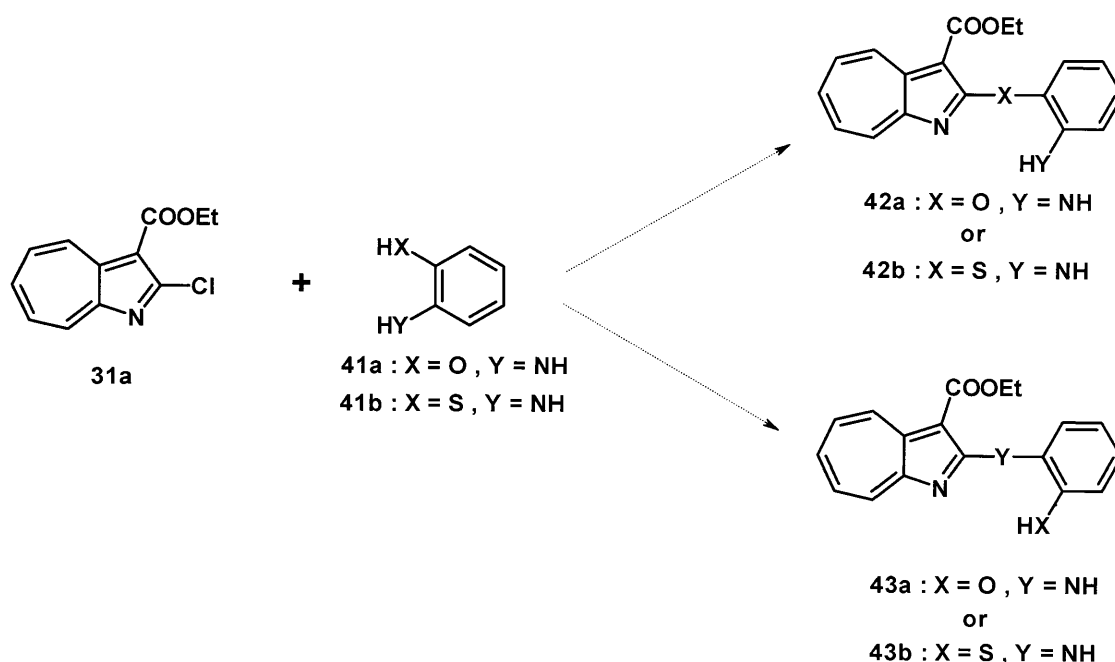
\*Xantphos/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ≐ 1.1

前述のパラジウム触媒を用いた *N*-アール化において、好収率でカップリング体が得られたため基質に電子吸引性基が置換した **31a** と **31b** を使用した。目的とするジヘテロアールスルフィドは得られたが、塩基を用いた時と比べ収率は低くなった。これは何らかの原因で触媒サイクルがうまく回っていないことを示している。前述したような副生成物としてジスルフィドの生成は確認されなかった。そのため原料 **38a** の硫黄原子がパラジウムに配位し、触媒を被毒したのではないかと考えた。しかし、ジアールスルフィドが中程度生成していることから、塩基による S<sub>N</sub>Ar 反応が起こったと考えられる。



### 4-3 2-クロロ-1-アザズレン誘導体と *o*-位にアミノ基及びメルカプト基を有する芳香族化合物の反応

次に *o*-アミノフェノール **41a** 及び *o*-アミノチオフェノール **41b** と 2-クロロ-1-アザズレン誘導体との反応を行い、窒素と硫黄の2種類の原子の反応性の差異を検討した。この際、反応後さらに環化体への変換の可能性を有するエチル 2-クロロ-1-アザズレン-3-カルボキシレート **31a** を基質として用いることとした。

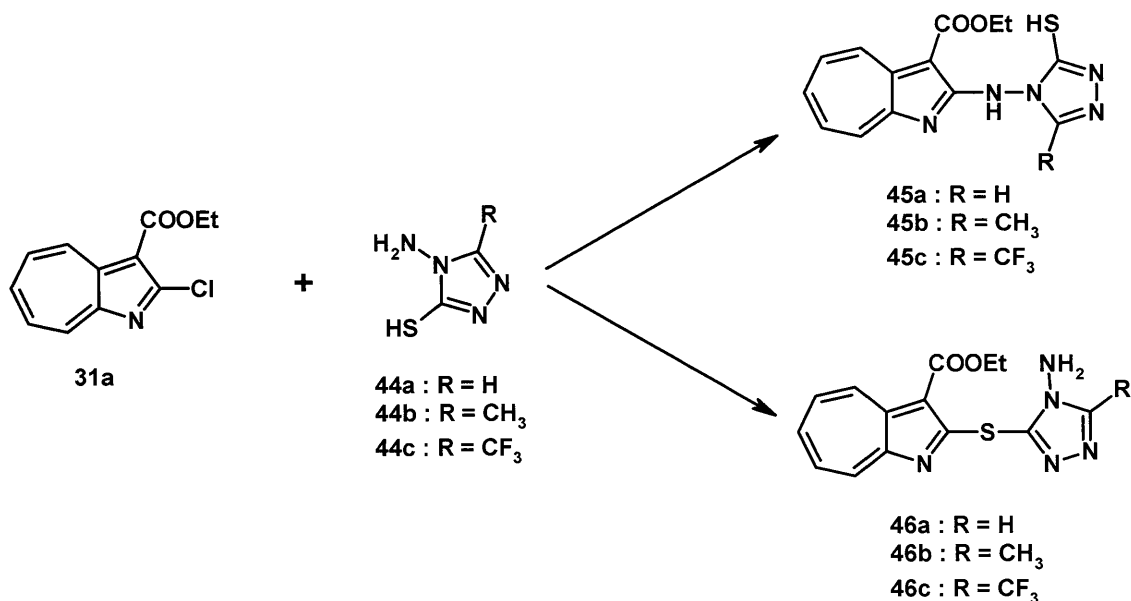


Scheme 18.

まず、**31a** と *o*-アミノフェノール **41a** との反応を検討した。**41a** のジオキササン溶液に 60% NaH と **31a** を加え 100 °C で 13 時間還流すると、**41a** の窒素が **31a** の 2 位に攻撃した **43a** が 61% の収率で得られた。**43a** は <sup>1</sup>H NMR スペクトルで NH 及び OH と帰属される 2 種類のブロードなシングレット {  $\delta = 12.3$  (br s, 1H),  $\delta = 9.72$  (br s, 1H) } が確認されたことからその構造を推定した。

次に **41b** のジオキササン溶液に 60% NaH と **31a** を加え 100 °C で 8 時間還流すると、**41b** の窒素が **31a** の 2 位に攻撃した **43b** が 89% の収率で得られた。**43b** の構造は <sup>1</sup>H NMR スペクトルで NH に帰属される 1 本のブロードなシングレット {  $\delta = 10.6$  (br s, 1H) } が確認されたので推定した。

同様の実験を 1,2,4-トリアゾール誘導体 **44a**、**44b**、**44c** を用いて行った。



Scheme 19.

Table 12. Reaction of **31a** with 1,3,4-triazole derivatives under neutral condition.

Entry	<b>31a</b> (mmol)	Compounds (mmol)	<i>n</i> -BuOH (ml)	Time (min.)	Product Yield (%)
1	0.25	<b>44a</b> (0.27)	5	20	<b>45a</b> (23)
2	0.25	<b>44a</b> (0.51)	5	24	<b>45a</b> (92)
3	0.25	<b>44b</b> (0.51)	5	12	<b>45b</b> (81)
4	0.25	<b>44b</b> (0.52)	5	40	<b>45b</b> (98)
5	0.25	<b>44c</b> (0.53)	5	30	<b>45c</b> (43)
6	0.25	<b>44c</b> (0.56)	5	50	<b>45c</b> (21)

初めに中性条件での **31a** とトリアゾール誘導体との反応を検討した。**31a** の *n*-BuOH 溶液に無置換体 **44a** を加え、中性条件で 120 °C、20 分間加熱還流すると、**44a** の窒素が **31a** の 2 位に攻撃した **45a** が 23% の収率で得られた (Entry 1)。**45a** の構造は <sup>1</sup>H NMR スペクトルでアミノ基及びメルカプト基のものと思われる 2 本のブロードなシングレットが 13.99 ppm と 10.58 ppm に見られたこと、IR スペクトルで 3267 cm<sup>-1</sup> に -NH の吸収が見られたことからその構造を推定した。**44a** の量を 2 当量に増やすと、飛躍的に収率が向上した (Entry 2)。

同様の反応をメチル置換体 **44b** で行うと高収率で **45b** を得た (Entry 3)。**45b** の構造は <sup>1</sup>H NMR スペクトルでアミノ基及びメルカプト基のものと思われる 2 本のブロードなシングレットが 13.76 ppm と 13.40 ppm に見られたこと、IR スペクトルで 3270 cm<sup>-1</sup> に -NH の吸収が見られたことからその構造を推定した。反応時間を延長すると更

に収率が向上し、ほぼ定量的に **45b** を得た (Entry 4)。

トリフルオロメチル置換体 **44c** では **45a**、**45b** に比べ低収率ながら **45c** を得た (Entry 5)。**45c** 構造は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルでアミノ基及びメルカプト基のものと思われる 2 本のブロードなシングレットが 14.86 ppm と 14.56 ppm に見られたこと、IR スペクトルで  $3286\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{-NH}$  の吸収が見られたことからその構造を推定した。反応時間を延長すると収率の低下が見られた (Entry 6)。

Table 13. Reaction of **31a** with 1,3,4-triazole derivatives under basic condition.

Entry	<b>31a</b> (mmol)	Compounds (mmol)	Base (mmol)	dioxane (ml)	Time (h)	Product Yield (%)
1	0.45	<b>44a</b> (0.87)	60% NaH (1.75)	5	7.5	<b>46a</b> (91)
2	0.25	<b>44b</b> (0.44)	60% NaH (0.96)	5	4.5	<b>46b</b> (85)
3	0.25	<b>44c</b> (0.51)	60% NaH (1.10)	5	4	<b>46c</b> (3)
4	0.27	<b>44c</b> (0.60)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.31)	5	1	<b>46c</b> (92)
5	0.25	<b>44a</b> (0.47)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.40)	5	18	<b>46a</b> (34)
6	0.25	<b>44b</b> (0.53)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.41)	5	18	<b>46b</b> (44)
7*	0.26	<b>44a</b> (0.52)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.31)	5	1	<b>46a</b> (92)
8*	0.25	<b>44b</b> (0.48)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.40)	5	1	<b>46b</b> (86)

\*2 equiv. of 18-crown-6-ether was added.

次に塩基性条件下で同様の反応を試みた。無置換体 **44a** のジオキサン溶液に 60% NaH と **31a** を加え、 $120\text{ }^\circ\text{C}$  で 7 時間加熱還流したところ、**44a** の硫黄が **31a** の 2 位に攻撃した **46a** が 91% の高収率で得られた (Entry 1)。**44a** の構造は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルでアミノ基と思われる 1 本のブロードなシングレット { $\delta = 5.45$  (br s, 2H)} が確認されたこと、IR スペクトルで  $3251$ 、 $3156\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{-NH}_2$  の吸収が見られたので推定した。

続いてメチル置換体 **44b** のジオキサン溶液に 60% NaH と **31a** を加え、 $120\text{ }^\circ\text{C}$  で 4 時間加熱還流したところ、**44b** の硫黄が **31a** の 2 位に攻撃した **46b** が 85% の収率で得られた (Entry 2)。**44b** の構造は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルでアミノ基のものと思われる 1 本のシングレット { $\delta = 5.29$  (s, 2H)} が確認されたこと、IR スペクトルで  $3247$ 、 $3147\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{-NH}_2$  の吸収が見られたので推定した。

トリフルオロ置換体 **44c** では Entry 1, 2 と同様の条件で反応を行ったが、得られた **46c** は非常に低収率であった (Entry 3)。**44c** の構造はアミノ基のものと思われる  $^1\text{H}$  NMR スペクトルで 1 本のシングレット { $\delta = 5.56$  (s, 2H)} が確認されたこと、IR スペクトルで  $3320$ 、 $3193\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{-NH}_2$  の吸収が見られたので推定した。**44c** は強塩基である NaH によって分解している可能性が考えられたため、より弱い塩基である  $\text{K}_2\text{CO}_3$

を用いて反応を行った。反応は短時間で終了し、高収率で **44c** を得た (Entry 4)。**44a**、**44b** でも同様に  $K_2CO_3$  を用いて反応を行ったが、塩基性が弱いため長時間還流しても収率は低下してしまった (Entry 5 & 6)。そこで塩基性を上げるため、18-クラウン-6-エーテルを加え反応を行ったところ、短時間、高収率で **46a**、**46b** を得た (Entry 7 & 8)。

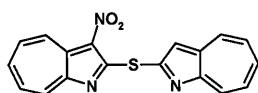
#### 4-4 結論

- 60% NaH を用いた  $S_NAr$  反応により **39a~e** が好~高収率で合成できた。2-クロロ-1-アザアズレン誘導体の3位の置換基による影響の他にも、基質の溶解性や硫黄アニオンの発生のし易さも収率に大きく影響することがわかった。
- N*-アリアル化の場合とは逆に、パラジウム触媒を用いたカップリング反応ではジアリールスルフィドの収率が下がった。これは **38a** が触媒毒となってしまう、塩基による  $S_NAr$  反応だけが進行したためであると考えられる。

#### 4-5 実験の部

##### ○2-(3-ニトロ-1-アザアズレン-2-イル)チオ-1-アザアズレン(**39b**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三つ口フラスコにチオアズラノン **38a** を 30 mg (0.186 mmol) 入れ dry dioxane 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 10 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その後 2-クロロ-3-ニトロ-1-アザアズレン **31a** を 39 mg (0.187 mmol) 加え 4 時間還流した。クロロホルムで 3 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $CHCl_3 \sim CHCl_3:AcOEt=1:1$ ) で単離・精製すると収量 41 mg、収率 66% で赤色粉末 **39b** を得た。



red powders, m.p. 216 °C (dec.)

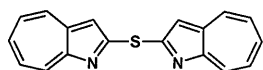
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9.66-9.63 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 2H), 8.60 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15-8.03 (m, 3H), 7.91 (t,  $J=9.6, 9.0$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J=10.0, 9.1$  Hz, 1H) ppm

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  151.17, 146.79, 140.49, 139.78, 138.07, 137.81, 135.85, 135.24, 135.08, 134.74, 129.94, 129.32, 117.50 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1481, 1394 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>

○ビス(1-アザズレン-2-イル)スルフィド(**39b**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三口フラスコにチオアズラノン **38a** を 151 mg (0.936 mmol) 入れ dry dioxane 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 47 mg を加え室温で 30 分撹拌した。その後 2-クロロ-1-アザズレン **31c** 212 mg (1.23 mmol) を加え 4 時間還流した。クロロホルムで 4 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>~CHCl<sub>3</sub>:AcOEt=1:1) で単離・精製すると収量 240 mg、収率 88% で赤色油状物 **39b** を得た。



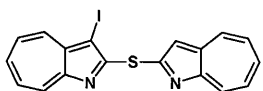
red oil

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.58 (dd,  $J$  = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 8.41 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.78 (q,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 7.64 (dt,  $J$  = 10.0, 1.6 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.44, 157.79, 146.80, 136.60, 134.04, 133.44, 130.00, 129.40, 114.49 ppm

○2-(3-ヨード-1-アザズレン-2-イル)チオ-1,3-ジアザズレン(**39d**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三口フラスコにチオアズラノン **38a** 74 mg (0.459 mmol) を入れ dry dioxane 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 30 mg を加え室温で 30 分撹拌した。その後 2-クロロ-3-ヨード-1-アザズレン **31d** 141 mg (0.874 mmol) を加え 2 時間還流した。飽和食塩水を加え、クロロホルムで 5 回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) で単離・精製すると収量 118 mg、収率 62% で赤色粉末 **39d** を得た。



red powders, m.p. 160~163 °C

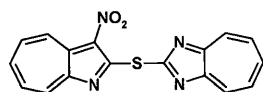
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59-8.55 (m, 2H), 8.42 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90-7.72 (m, 5H), 7.62 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.20, 163.74, 158.11, 157.39, 146.90, 146.66, 137.51, 136.49, 135.38, 134.30, 134.02, 133.56, 130.66, 130.17, 129.90, 129.29, 114.53, 74.57 ppm

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{SI}$ : C, 52.19; H, 2.68; N, 6.76. Found: C, 52.28; H, 2.78; N, 6.57.

○2-(3-ニトロ-1-アザアズレン-2-イル)チオ-1,3-ジアザアズレン(39e)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三口フラスコに 2-メルカプト-1,3-ジアザアズレン 38b を 30 mg (0.185 mmol) 入れ dry dioxane 10 ml に溶かし、60% 水素化ナトリウム 14 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その後 2-クロロ-3-ニトロ-1-アザアズレン 31b を 42 mg (0.201 mmol) 加え 4 時間還流した。クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3$ )で単離・精製すると収量 53 mg、収率 85% で黄色粉末 39e を得た。



yellow powders, m.p. 203~204 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.66-9.63 (m, 1H), 8.93-8.88 (m, 2H), 8.63 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 3H), 8.12-8.09 (m, 2H), 8.05-7.99 (m, 1H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.07, 134.70, 134.76, 135.04, 135.31, 135.40, 135.69, 138.27, 139.12, 139.32, 140.39, 157.64, 163.11, 164.12 ppm

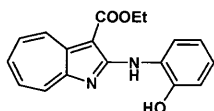
IR (KBr)  $\nu$  1485, 1304 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : C, 61.07; H, 3.01; N, 16.76. Found: C, 61.26; H, 3.07; N, 16.52.

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(31a)と *o*-アミノフェノール(41a)との反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三口フラスコに *o*-アミノフェノール 41a を 37 mg (0.339 mmol) 入れ dry dioxane 6 ml に溶かし、60% 水素化ナトリウム 32 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その後 31a を 80 mg (0.339 mmol) 加え 100 °C で

13 時間加熱還流した。クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>)で単離・精製すると収量 61 mg、収率 61%で橙色板状晶 **43a** を得た。



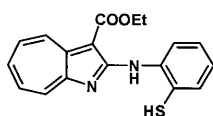
orange plates (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexane), m.p. 117~118 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.30 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 9.8, 9.7 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.11, 163.88, 158.09, 148.30, 147.34, 134.71, 134.44, 133.46, 131.36, 130.08, 127.52, 125.92, 122.55, 120.76, 120.00, 98.15, 60.57, 14.53 ppm

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**31a**)と *o*-アミノチオフェノール(**41b**)との反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100 ml 三口フラスコに *o*-アミノチオフェノール **41b** を 0.05 ml (0.467 mmol) 入れ dry dioxane 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 29 mg を加え室温で 30 分攪拌した。その後 **31a** を 107 mg (0.454 mmol) 加え 100 °C で 8 時間加熱還流した。クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥しエバポレーターで濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>)で単離・精製すると収量 146 mg、収率 89%で黄色粉末 **43b** を得た。



yellow powder (from MeOH), m.p.

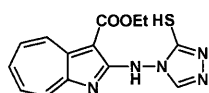
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 16.64 (br s, 1H), 9.08 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 10.2, 2H), 7.56 (t, *J* = 9.8, 9.6 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.77 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.38, 164.40, 160.79, 147.14, 141.93, 136.71, 133.31, 133.09, 133.01, 131.47, 131.26, 130.75, 123.48, 122.24, 120.12, 100.16, 60.33, 14.82 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3292 (NH), 1673 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(**31a**)と 4-アミノ-3-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール(**44a**)との中性条件下での反応

二口フラスコに **31a** を 59 mg (0.25 mmol)、**44a** を 59 mg (0.51 mmol)、*n*-BuOH 5 ml を加え 120 °C で 24 分間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えトリチュレーションを行い、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄したところ、黄色粉末 **45a** が収量 73 mg、収率 92% で得られた。



yellow powders, m.p. 169 °C (dec.)

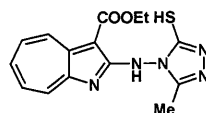
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.99 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 9.19 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 3H), 4.46 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3292 (NH), 1673 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$  : C, 50.44 ; H, 4.54 ; N, 21.01. Found : C, 50.18 ; H, 4.49 ; N, 21.22.

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(**31a**)と 4-アミノ-3-メルカプト-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール(**44b**)との中性条件下での反応

二口フラスコに **31a** を 60 mg (0.25 mmol)、**44b** を 59 mg (0.52 mmol)、*n*-BuOH 5 ml を加え 120 °C で 40 分間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えトリチュレーションを行い、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄したところ、黄色粉末 **45b** が収量 82 mg、収率 98% で得られた。



yellow powders, m.p. 217 °C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.76 (br s, 1H), 13.40 (br s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 9.19 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 3H), 4.47 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.43



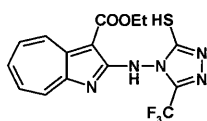
(s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3270, (NH), 1701 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + 2\text{H}_2\text{O}$  : C, 49.31; H, 5.24; N, 19.17. Found : C, 49.29; H, 4.49; N, 19.43.

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(31a)と 4-アミノ-3-メルカプト-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール(44c)との中性条件下での反応

二口フラスコに 31a を 59 mg (0.25 mmol)、44c を 98 mg (0.53 mmol)、*n*-BuOH 5 ml を加え 120 °C で 30 分間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えてトリチュレーションを行い、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄したところ、黄色粉末 45c が収量 41 mg、収率 43% で得られた。



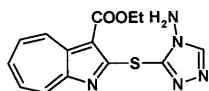
yellow powders, m.p. 215 °C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.86 (br s, 1H), 14.54 (br s, 1H), 9.12 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3286, (NH), 1671 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(31a)と 4-アミノ-3-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール(44a)との塩基性条件下での反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした二口フラスコに 44a を 60 mg (0.52 mmol) 入れ dry dioxane 5 ml に溶かし、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  59 mg (0.43 mmol)、18-クラウン-6-エーテルを 229 mg (0.87 mmol) 加え室温で 30 分攪拌した。その後 31a を 61 mg (0.26 mmol) 加え 100 °C で 1 時間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えてトリチュレーションを行い、黄色粉末(46a)を濾取した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt~AcOEt:MeOH=5:1)で分離・精製したところ、黄色粉末(46a)が得られた。収量は 74 mg、収率は 92% であった。



yellow needles (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexane), m.p. 173 °C (dec.)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (dd, *J* = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

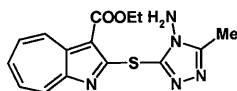
<sup>13</sup>C NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 167.65, 165.23, 160.31, 149.25, 148.08, 141.00, 137.66, 136.86, 135.25, 112.86, 62.09, 14.88 ppm

IR (KBr) ν 3251, 3156 (NH<sub>2</sub>), 1698 (C=O) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sub>2</sub>O : C, 50.44; H, 4.54; N, 21.01. Found : C, 50.18; H, 4.49; N, 21.22.

○エチル 2-クロロ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(**31a**)と 4-アミノ-3-メルカプト-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール(**44b**)との塩基性条件下での反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした二口フラスコに **44b** を 62 mg (0.48 mmol) 入れ dry dioxane 5 ml に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 55 mg (0.40 mmol)、18-クラウン-6-エーテルを 207 mg (0.78 mmol) 加え室温で 30 分攪拌した。その後 **31a** を 58 mg (0.25 mmol) 加え 100 °C で 1 時間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えトリチュレーションを行い、黄色粉末(**46b**)を濾取した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOet~AcOEt:MeOH=5:1)で分離・精製したところ、黄色粉末(**46b**)が得られた。収量は 69 mg、収率は 86%であった。



yellow powders (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexane), m.p. 225 °C (dec.)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (dd, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

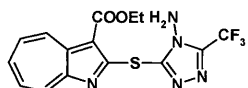
IR (KBr) ν 3247, 3147 (NH<sub>2</sub>), 1699 (C=O) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + 2H<sub>2</sub>O : C, 49.17; H, 5.50; N, 19.11. Found : C,

49.41 ; H , 5.35 ; N , 19.03.

○エチル 2-クロロ-1-アザズレン-3-カルボキシレート(31a)と 4-アミノ-3-メルカプト-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール(44c)との塩基性条件下での反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした二口フラスコに 44c を 111 mg (0.60 mmol) 入れ dry dioxane 5 ml に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 43 mg (0.31 mmol) を加え室温で 30 分撹拌した。その後 31a を 64 mg (0.27 mmol) 加え、100 °C で 1 時間加熱還流した。反応溶液にヘキサンを加えてトリチュレーションを行い、黄色粉末(46c)を濾取した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOet~AcOEt:MeOH=5:1)で分離・精製したところ、黄色粉末(46c)が得られた。収量は 95 mg、収率は 92%であった。



yellow needles (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexane), m.p. 207~210

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (dd, *J* = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.07-7.93 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 165.09, 163.53, 158.75, 151.44, 147.65, 147.25, 146.95, 139.60, 136.61, 136.18, 133.89, 133.61, 119.11, 116.42, 112.40, 61.20, 14.52 ppm

IR (KBr) ν 3320, 3193 (NH<sub>2</sub>), 1687 (C=O) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>3</sub>: C, 50.44; H, 4.54; N, 21.01. Found: C, 50.18; H, 4.49; N, 21.22.

参考文献

- 1) H. N. Yeowell and G. B. Elion, *J. Heterocyclic Chem.*, **1973**, *10*, 1017
- 2) L. G. Hammerland, M. Johanson, J. Malmström, J. P. Mattson, A. B. E. Minidis, K. Nilsson, A. Peterson, D. Wensbo, A. Wällberg and K. Österlund, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2467
- 3) 首藤紘一, “JAPIC 日本の医薬品 構造式集 2005”, **2005**
- 4) X. Collin, A. Sauleau and J. Coulon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2601

## 第5章 2-ヘテロアリールアミノ-1-アザアズレン類及び2-ヘテロアリールメルカプト-1-アザアズレン類の環化反応に関する研究

### 5-1 緒言

縮合キナゾリン骨格を含む複素環化合物は生物活性を示すことが報告されている。例えば、**rutaecarpine** は漢方に含まれるインドールアルカロイドで降圧作用、子宮収縮作用、鎮痛作用、細胞毒性など幅広い薬理活性を持つ。<sup>1)</sup> **47** は経口投薬で抗アレルギー活性を持つことが報告された。<sup>2)</sup> そこで私は Buchwald-Hartwig 反応により合成したエチル 2-ヘテロアリールアミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート **33b**、**33d~j** の分子内縮合反応を行い、**rutaecarpine**、**47** に見られるラクタム構造を構築することで生物活性の発現が期待できると考えた。

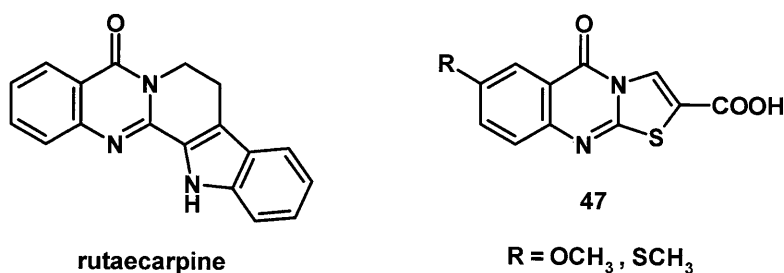


Figure 17.

### 5-2 POCl<sub>3</sub>-PPA 混合溶媒を用いる環化反応

得られた 2-ヘテロアリールアミノ-1-アザアズレン誘導体の環化反応の条件検討を行った。まず、エチル 2-(2-ピリジル)アミノ-1-アザアズレン **33b** をポリリン酸 (PPA) に溶かし、150 °C で 5 時間加熱攪拌したところ、環化体 **48b** が 83% の収率で得られ、副生成物として脱エステル体 **49** が 10% 得られた。PPA はアズレン系化合物の脱エステル反応によく使用される溶媒である。この副反応である脱エステル化を抑制するために、**33b** を POCl<sub>3</sub>-PPA 混合溶媒に溶かし、150 °C で 5 時間加熱攪拌したところ、環化体 **48b** が 98% の高収率で得られた。この反応条件を基盤とし、合成したカップリング体 **33d~j** の環化も試みた。



Table 15. Reaction conditions of cyclization.

Entry	Compounds (mmol)	POCl <sub>3</sub> (ml)	PPA (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<b>33b</b> (0.31)	6	5	150	5	<b>48b</b> (98)
2	<b>33d</b> (0.10)	2.5	5	150	5	<b>48d</b> (63)
3	<b>33e</b> (0.10)	3	4	140	5	<b>48e</b> (58)
4	<b>33f</b> (0.30)	6	5	150	5	<b>48f</b> (93)
5	<b>33g</b> (0.20)	1	5	150	5	<b>48g</b> (91)
6	<b>33h</b> (0.21)	1.5	5	150	4	<b>48h</b> (92)
7	<b>33i</b> (0.08)	–	3	140	6	<b>48i</b> (52)
8	<b>33j</b> (0.30)	6	5	150	5	<b>48j</b> (94)

いずれも中～高収率で環化体 **33d~j** を得ることができた。そして、全てのジヘテロアリールアミン **33b**、**33d~j** がヘテロアリール基の窒素からエステルのカルボニル炭素に求核攻撃し、ラクタム **33b**、**48d~j** を与えた。

また、**33i** は PPA のみでも環化反応が進行するのに対し (Entry 7)、**33e** は 2 ml の POCl<sub>3</sub> を使用しても目的とする環化体 **48e** は全く得られず、副生成物として脱エステル体が 60% 得られた。環化体の収率は POCl<sub>3</sub> の量だけではなく、基質の構造にも依存しているのかもしれない。

### 5-3 ナイトレンの C-H 挿入反応を利用した環化反応

ナイトレンは反応活性な 1 価の窒素化合物であり、その有用性のため古くから有機合成の分野において注目されてきた化学種である。ナイトレン、特にアリールナイトレンの一般的な発生方法を以下にまとめた。例えばフェニルナイトレン **49** を発生させる場合、ニトロベンゼン **50** の亜リン酸トリエチルによる還元、ニトロソベンゼン **51** のトリフェニルホスフィンによる還元、フェニルアジド **52** の光または熱分解などにより生じる。

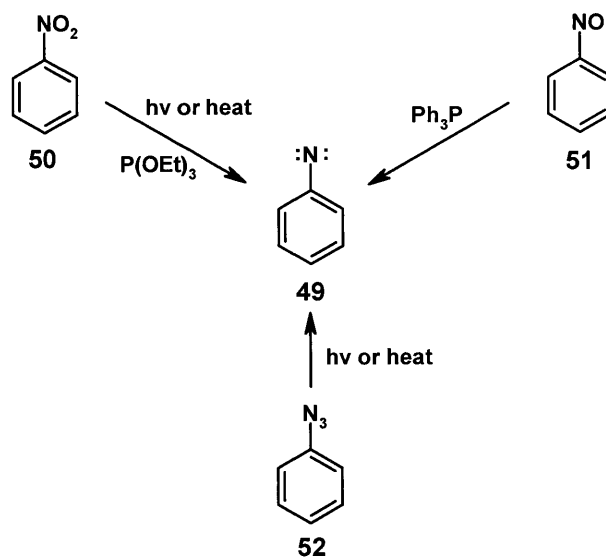


Figure 17.

中でも芳香族ニトロ化合物は比較的合成も容易なので、ナイトレンを発生させるための前駆体として有用である。以下に芳香族ニトロ基が亜リン酸トリエチルにより還元され、ナイトレンを生成するまでの反応機構を示す。

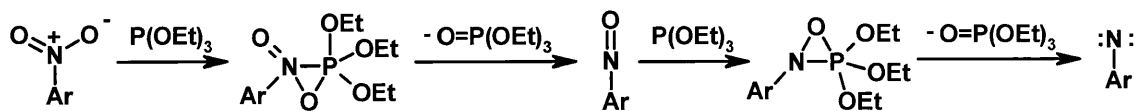


Figure 18.

ナイトレンの代表的な反応例として (1)、オレフィンと反応して一挙にアジリジン環の構築、(2)、ベンゼン環の環拡大反応を経由するアゼピン誘導体の合成、(3)、C-H 単結合への挿入反応がある。特に (3) の挿入反応は、通常反応不活性なアルカンの C-H とも反応してアミンを与えるので、非常に重要な有機反応の一つである。



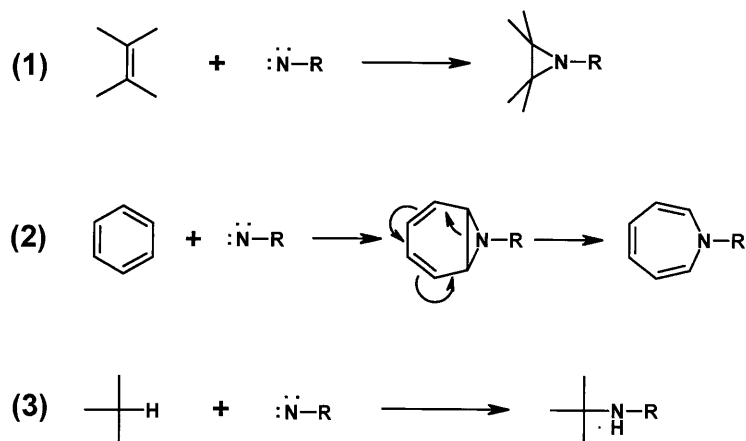


Figure 19.

(3) の挿入反応を応用すれば新規縮合複素環を単工程で合成できる。実際にこの反応を用い、抗癌活性を持つ **Ellipticine**、<sup>3)</sup> ヒトサイトメガロウイルス複製の阻害剤である **Arcyriaflavine-A** 及びその誘導体の合成などが達成されている。<sup>4)</sup>

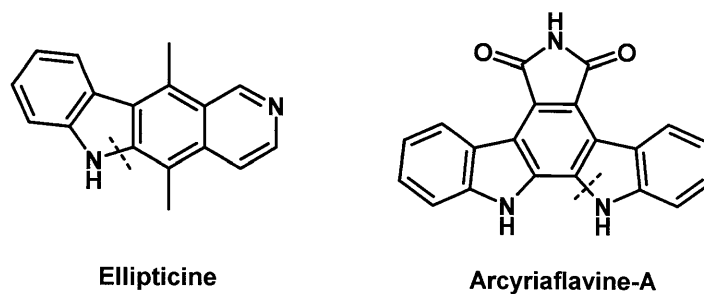
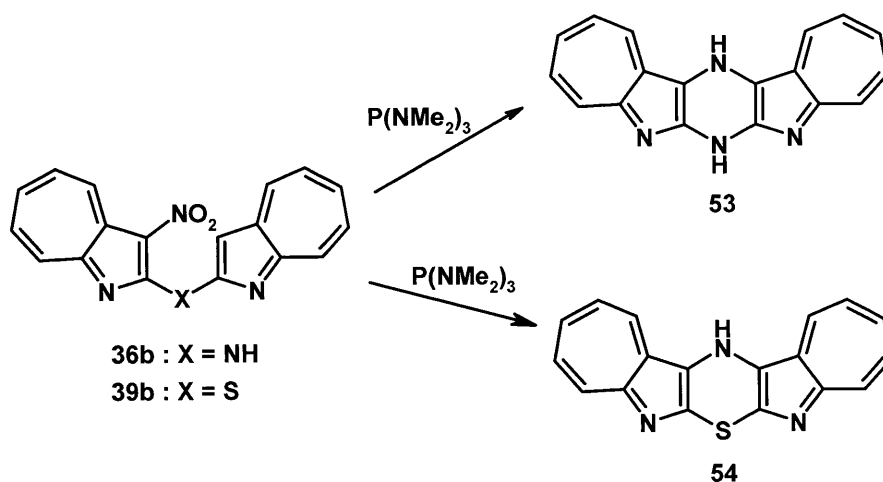


Figure 20.

今回合成した **36b** と **39b** はニトロ基をリン試薬により還元し、ナイトレンを発生させることで分子内 C-H 挿入反応を起こすことにより、興味深い新規縮合複素環化合物 **53**、**54** へと導ける。特に化合物 **54** はフェノチアジン誘導体と同様に精神安定作用などの生物活性の発現だけでなく、その酸化還元電位などの電気化学的特性にも期待が寄せられる。

実験の合成には亜リン酸トリエチルよりも還元力が強いヘキサメチル亜リン酸トリアミドを用いて行った。



Scheme 20.

まず、**36b** の環化を試みた。**36b** をキシレンに溶かし、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドを加え 140 °C に加熱した。15 分ほどで溶液の色が黒っぽく変色し、その後 16 時間加熱撹拌しても明確な生成物は得られず、原料 **36b** が 20% 回収されたのみであった。

次に **39b** の環化を試みた。**39b** をキシレンに溶かし、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドを加え 140 °C で 3 時間加熱撹拌したところ、目的とする環化体 **54** が 44% の収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定したところ、7 員環部にある 5 つのプロトンのピークが完全に対称であったため **54** の構造であると推定した。

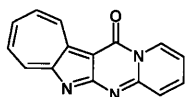
#### 5-4 結論

- 合成したジヘテロアリーールアミン **33b**, **33d~j** を POCl<sub>3</sub>-PPA 混合溶媒中で加熱撹拌することにより、ラクタム **48b**, **48d~j** を中~高収率で容易に得ることができた。
- 環化体は全て窒素がエステルのカルボニル炭素に攻撃してラクタムが生成しており、炭素側で攻撃する Friedel-Crafts タイプの環化は全く起こらなかった。
- ナイトレンの C-H 挿入反応を利用した環化は **36b** では反応が全く進行しなかったが、**39b** では環化が進行しチオモルホリン環が構築できた。環化体 **54** はその生物活性のみならず、電気化学的挙動にも興味を持たれる。

## 5-5 実験の部

○エチル 2-(2-ピリジル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(33b) の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml ニロフラスコに 33b を 93 mg (0.32 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリルを 9 ml 加え 150 °C で 5 時間加熱撹拌をした。その後氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を再結晶(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexane) すると黄土色粉末 48b が収量 77 mg、収率 98% で得られた。



brownish yellow powders, m.p. 125~127 °C

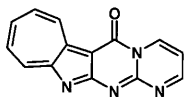
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.23 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 3H), 7.87 (dd, *J* = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 170.21, 164.85, 156.27, 152.35, 145.38, 136.75, 136.43, 136.12, 135.00, 133.86, 133.77, 127.62, 126.89, 113.37, 101.34 ppm

IR (KBr) ν 1703 (C=O) cm<sup>-1</sup>

○エチル 2-(2-ピリミジル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(33d) の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライしたニロフラスコに 33d を 31 mg (0.10 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリルを 2.5 ml 加え 150 °C で 5 時間加熱撹拌をした。その後氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:1~AcOEt)で分離・精製すると黄色粉末 48d が収量 15 mg、収率 63% で得られた。

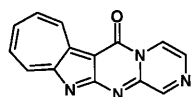


yellow powders, m.p. 194 °C (dec.)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (dd,  $J = 6.8, 7.2$  Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 8.91 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 9.32 (dd,  $J = 4.0, 4.0$  Hz, 1H), 9.49 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 9.51 (dd,  $J = 7.8, 7.2$  Hz, 1H)

○エチル 2-(2-ピラジニル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(33e)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml ニロフラスコに 33e を 30 mg (0.10 mmol)、ポリリン酸 4 ml、塩化ホスホリルを 3 ml 加え 140 °C で 5 時間加熱撹拌をした。その後氷水でクエンチし、不純物を濾過した後クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (AcOEt:MeOH=5:1) で分離・精製を行うと黄色粉末 48e が収量 15 mg、収率 58% で得られた。



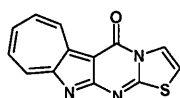
yellow powders, m.p. > 300 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.62-9.65 (m, 1H), 9.33 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 8.88 (dd,  $J = 1.2, 1.2$  Hz, 1H), 8.15-8.25 (m, 4H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  154.98, 154.04, 144.88, 144.50, 138.98, 137.60, 136.34, 135.80, 134.50, 129.88, 117.21 ppm

○エチル 2-(2-チアゾリル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(33f)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml ニロフラスコに 33f を 92 mg (0.30 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリルを 6 ml 加え 150 °C で 5 時間加熱撹拌をした。その後氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:n-hexane=1:1~AcOEt) により分離・精製を行うと黄色粉末 48f が収量 67 mg、収率 93% で得られた。



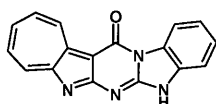
yellow powders, m.p. 189 °C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.32 (dd,  $J$  = 8.1, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 4H), 7.48 (dd,  $J$  = 4.9, 0.7 Hz, 1H) ppm

IR (KBr)  $\nu$  1682 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(2-ベンゾイミダゾリル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(33g)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした二口フラスコに 33g を 67 mg (0.20 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリル 1 ml を入れ、150 °C で 3 時間加熱攪拌した。氷水でクエンチし炭酸ナトリウムで pH 7 に中和したところ、結晶が析出したので濾過すると収量 52mg、収率 90%で赤色粉末 48g を得た。



red powders

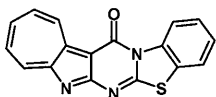
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.4 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 10.0, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J$  = 8.0, 7.6 Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (TFA- $d$ )  $\delta$  159.27, 158.23, 151.64, 151.56, 146.80, 145.13, 144.44, 144.09, 142.55, 135.13, 130.78, 130.66, 128.26, 128.04, 118.40, 114.76, 101.75 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1693 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(2-ベンゾチアゾリル) アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシレート(33h)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした二口フラスコに 33h を 73 mg (0.21 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリル 1.5 ml を入れ、150 °C で 4 時間加熱攪拌した。氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH 7 に中和したところ結晶が析出したので、濾過すると収量 59 mg、収率 92%で黄色粉末 48h を得た。



yellow powders

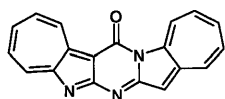
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (dd,  $J = 9.2, 1.6$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 8.84 (dd,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.32~8.24 (m, 3H), 8.10 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 1.2$  Hz, 1H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (TFA- $d$ )  $\delta$  172.19, 159.08, 158.88, 151.73, 147.75, 144.60, 144.57, 144.43, 144.00, 137.59, 136.16, 131.10, 130.94, 125.44, 124.61, 121.95, 103.70 ppm

IR (KBr)  $\nu$  1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○エチル 2-(1-アザアズレン-2-イル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(33i)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml ニロフラスコに 33i を 29 mg (0.08 mmol)、ポリリン酸 3 ml を加え 140 °C で 6 時間加熱攪拌をした。その後氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を濾過しメタノールで洗浄すると黒色粉末 48i が収量 13 mg、収率 52% で得られた。

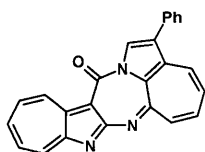


black powders

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 9.42 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 10.0, 9.2$  Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.20 (s, 1H) ppm

○エチル 2-(3-フェニル-1-アザアズレン-8-イル)アミノ-1-アザアズレン-3-カルボキシラート(33j)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml ニロフラスコに 33j を 124 mg (0.30 mmol)、ポリリン酸 5 ml、塩化ホスホリルを 6 ml 加え 150 °C で 5 時間加熱攪拌をした。その後氷水でクエンチし、炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:n-hexane=1:1~AcOEt)により分離・精製を行うと赤色粉末 48j が収量 105 mg、収率 94% で得られた。



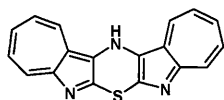
red powders, m.p. 199~201 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.62 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 6H), 7.32 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J = 12.6, 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 10.8, 7.5$  Hz, 1H) ppm

IR (KBr)  $\nu$  1671 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

○2-(3-ニトロ-1-アザズレン-2-イル)チオ-1-アザズレン(**39b**)の環化反応

アルゴン雰囲気下フレイムドライした 100ml 三口フラスコに **39b** を 9 mg (0.027 mmol) 加え、dry xylene 15 ml に溶解しヘキサメチル亜リン酸トリアミドを加え、140 °C で 3 時間加熱還流した。反応溶液を濃縮し薄層クロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}=1:1$ ) により分離・精製したところ、黄色粉末 **54** が 4 mg、収率 44% で得られた。



yellow powders

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 8.13 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 7.78 (t,  $J = 10.3$  Hz, 4H), 7.59 (t,  $J = 9.8$  Hz, 2H) ppm

参考文献

- 1) (a) S. P. Chavan and R. Sivappa, *Tetrahedron. Lett.*, **2004**, *45*, 997; (b) C.-S. Lee, C.-K. Liu, Y.-L. Chiang and Y.-Y. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 481; (c) M. Bubenyák, B. Noszál, K. Kóczyán, M. Takács, S. Béni, I. Hermecz and J. Kökösi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5711
- 2) R. A. LeMahieu, M. Carson, A. F. Welton, H. W. Baruth and B. Yaremko, *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 107
- 3) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Glaubigel and C. A. Friedman, *Cancer Res.*, **1975**, *35*, 71
- 4) M. Adeva, F. Buono, E. Caballero, M. Medarde and F. Tomé, *Synlett*, **2000**, *6*, 832



## 第6章 細胞毒性試験

### 1. 使用試薬、細胞

○HeLa S3 (ヒト子宮頸部癌細胞)

産業技術総合研究所から分譲していただいたものを培養して用いた。

○Dimethyl sulfoxide (DMSO)

市販品 (和光純薬、特級) をそのまま用いた。

○MTT ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide])

市販品 (ナカライテスク) をそのまま用いた。

○MEM

市販品 (ニッスイ) をそのまま用いた。

○Foetal bovine serum (FBS)

市販品 (GIBCO) をそのまま用いた。

○NaHCO<sub>3</sub>

市販品 (東京化成、特級) をそのまま用いた。

○Sodium hydroxide (NaOH)

市販品 (和光純薬、特級) をそのまま用いた。

○L-Glutamine

市販品 (和光純薬、特級) をそのまま用いた。

○HEPES

市販品 (和光純薬、特級) をそのまま用いた。

○NEAA (必須アミノ酸)

市販品 (ナカライテスク) をそのまま用いた。

### 2. 使用機器

CO<sub>2</sub> インキュベーター : ESPEC BNA-111

マイクロプレートリーダー : CORONA ELECTRIC MTP-500

遠心分離機 : HITACHI himac CF7D2

### 3. 試薬の調整法

#### MEM

MEM リッター分包 (1 L 用) 一袋を滅菌水に溶解させ、1 L とした。高圧滅菌後使用した。

#### 1 M HEPES

HEPES 23.83 g を 100 ml の MEM に溶解させ、NaOH で pH 7.2~7.4 に調整した後、濾過滅菌した。

#### Medium (培養液)

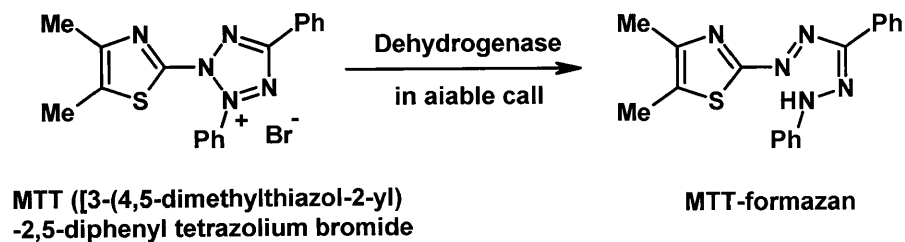
MEM に FBS を全体量の 10%、HEPES を 2%、NEAA を 3%、7.5% (v/v) NaHCO<sub>3</sub> を 1.5%、100 ml L-Glutamine を 2% 加え、最低一晩置いて使用した。

#### MTT 溶液

MTT 0.1 g を 50 ml の D-PBS に溶解させ、濾過滅菌した。

#### 4. 細胞毒性試験 (MTT 法)

MTT ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]) が生細胞数に比例して formazan に変化することを利用した比色定量法である。主としてリンパ球を用いた実験に利用されるが、その他の培養細胞を用いた毒性試験にも応用できる。96well のプラスチックウェルを用いて簡単な操作を比較的短時間にアイソトープを使用する必要もなく試験を行うことができるのが特徴である。



##### 4. 1. テストサンプル調整

15 ml チューブに化合物を入れ、そこに DMSO を加えて溶解させ、DMSO 10%、培養液 90%となるよう培養液を加え、サンプルを調整した。このサンプルを 24well プレートに 500  $\mu$ l ずつ取り、そこに 500  $\mu$ l の培養液を加えた。合計 1 ml になったこのテストサンプルから 500  $\mu$ l 取り、隣の空の well に入れ、そこに新たに 500  $\mu$ l 培養液を加えた。この操作を繰り返す、目的の濃度範囲のサンプル溶液を調製した。

##### 4. 2. 蒔き込み

培養した HeLa S3 細胞を血球計算版により cell count し、細胞濃度を  $2 \times 10^4$  cells/ml に調製した培養液を 96well マイクロプレートに 180  $\mu$ l ずつ蒔いた。蒔き終わったら、3 時間 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> のインキュベーターに静置した。4. 1 で調製したサンプル 20  $\mu$ l をそれぞれの濃度につき 3well ずつ (Triplicate) 加えた。テストサンプルを蒔き終えた後、インキュベーターで 72 時間培養した。細胞の信頼性を確認するために 4 枚のマイクロプレートについて同様の操作を行った。

### 4. 3. 測定

72 時間培養した 96well マイクロプレートを取り出し、MTT 溶液を 25  $\mu$ l/well ずつ加え、インキュベーターで 4 時間静置した。その後、遠心分離機にかけ (3000 rpm、4  $^{\circ}$ C、10 分間)、アスピレーターで培養液を除去し、DMSO を 200  $\mu$ l/well ずつ加えた。プレートミキシングして MTT-formazan を溶解後、OD540 を測定した。各々得られた値について薬剤処理をしていないコントロールを基準に比を求め、それを細胞生存率とした。得られたデータをもとに、Dose-response curve を作成し、IC<sub>50</sub> (the 50% inhibitory of drug concentration) の値を求めた。

結果を表に示した。2-ヘテロアリアルアミノ-1-アザズレンでは 19h が最も強い抗癌活性を示した。また、アザズレノトロポンも抗癌活性を示している。

HeLa S3 細胞を用いた細胞毒性試験の結果 (IC<sub>50</sub>[ $\mu$ M])

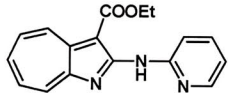
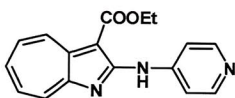
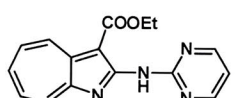
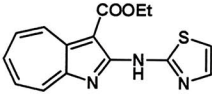
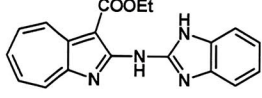
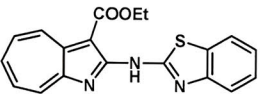
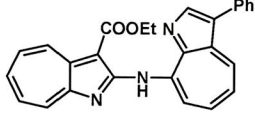
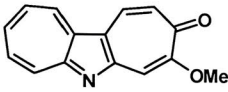
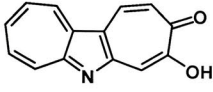
NO.	33b	33c	33d
			
1	16.25	32.5	21 $\pm$ 3
2	32.05	27.25	26 $\pm$ 1
平均	24.15	29.88	23 $\pm$ 3
NO.	33f	33g	33h
			
1	88	> 7.5	6.0 $\pm$ 1.4
2	88	> 7.5	7.1 $\pm$ 1.2
平均	88	> 7.5	6.5 $\pm$ 1.4
NO.	33j	29	30
			
1	88	18	38
2	88	19	44
平均	88	18.5	41

Figure 21.

不等号表示のものはそれより濃い濃度で析出してしまったものである。

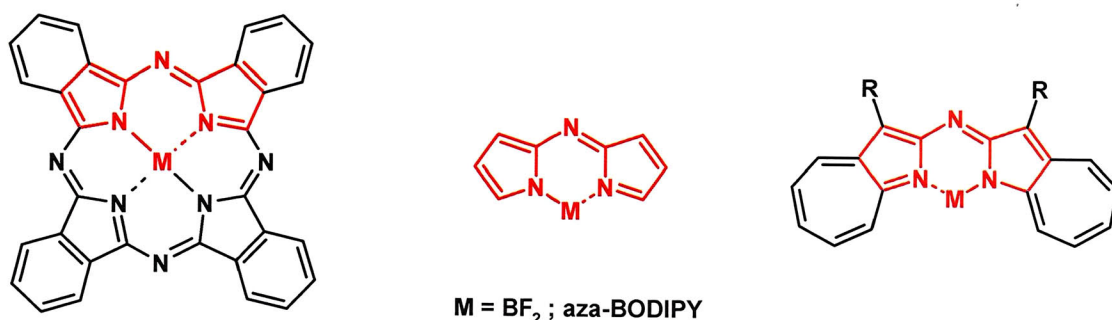
#### 6-1 結論

- 33f**、**33g**、**33j** は溶解性が低く、 $IC_{50}$ を求めることができなかった。HeLa S3 細胞に対して **33b**、**33c**、**33d** は弱い、**33h** は比較的強い抗腫瘍活性を示した。このことから、ヘテロアリアルミノ-1-アザズレン類は抗癌剤のリード化合物となり得ることが示唆された。

## 第7章 ビス(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミンの合成及びその錯体に関する研究

### 7-1 緒言

フタロシアニン<sup>1)</sup>は 18 $\pi$  電子系を成す複素環化合物で、その金属錯体は特異な物理的特性を有することから顔料、<sup>1)</sup> 発光デバイス、<sup>2)</sup> 太陽電池、<sup>3)</sup> 液晶、<sup>4)</sup> エレクトロクロミック素子<sup>5)</sup> など、その応用例は多岐にわたり、現在も盛んに研究が行われている化合物である。最近、フタロシアニンの部分構造を持ったアザジピロメテン類の合成や物性に注目が集まっている。アザジピロメテン類のホウ素錯体はアザボロンジピロメテン(aza-BODIPY)と呼ばれ、主な特徴は 700~900 nm に大きくシャープな吸収極大を持つこと、蛍光量子収率が高いこと、化学的安定性、光安定性に優れていることなどが挙げられる。このことから aza-BODIPY 類のホウ素錯体は有用な近赤外吸収色素としてバイオイメージングや化学センサーなどの応用が期待されている。<sup>6)</sup> また、その研究の拡張として他の遷移金属元素との錯体の合成例もいくつか報告されている。<sup>7)</sup>



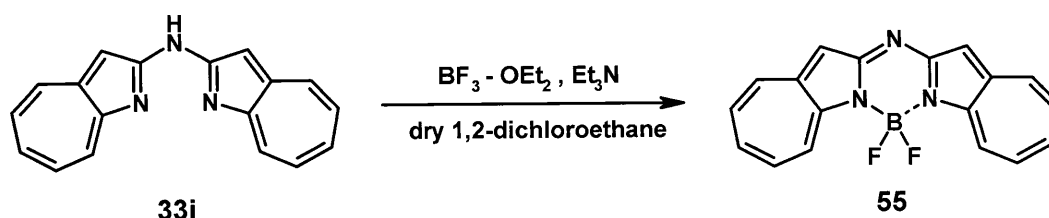
Phthalocyanine complex

Figure 22.

しかし、現在までに報告されているアザジピロメテン類はその錯体も含めて交互共役系化合物のみであり、非交互共役系化合物を用いたアザジピロメテン類の物性には興味を持たれるが合成例は未だにない。そこで、非交互共役複素環系の金属錯体として 8-アミノ-1-アザアズレンがホウ素錯体を、8-ピリジル-1-アザアズレンが銅錯体を、2-ピリジルを作ることが報告されており、興味深い性質を示すことが知られている。このことからヘテロアリール-1-アザアズレン環系も特異な物性を有するリガンドとなり得る可能性がある。新規な機能性材料の創製を目指し、アザジピロメテン骨格を有する 1-アザアズレン誘導体及びその金属錯体の合成を行った。

## 7-2 ビス(1-アザアズレン-2-イル)アミンの錯体合成の試み

まず、母核錯体として既に第3章で得られたビス(1-アザアズレン-2-イル)アミン **33i** のホウ素錯体の合成に取り組んだ。



Scheme 21.

**33i** の 1,2-ジクロロエタン溶液にトリエチルアミンを加え、そこに  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を滴下し室温で 40 分間攪拌した後、 $80^\circ\text{C}$  で 1 時間加熱攪拌した。TLC により反応経過を追跡したところ、赤色の蛍光成分が観察されたため反応をクエンチし薄層クロマトグラフィーにより生成物の単離を行った。しかし、生成物の安定性が低いため、徐々に分解することが分かった。ここで、アザジピロメテン類の初期の研究に立ち返ってみると、テトラフェニル体 **56** から aza-BODIPY 誘導体 **57** は生成したが、ジフェニル体 **58** からは aza-BODIPY 誘導体 **59** の生成は確認されなかったとある。<sup>8)</sup>

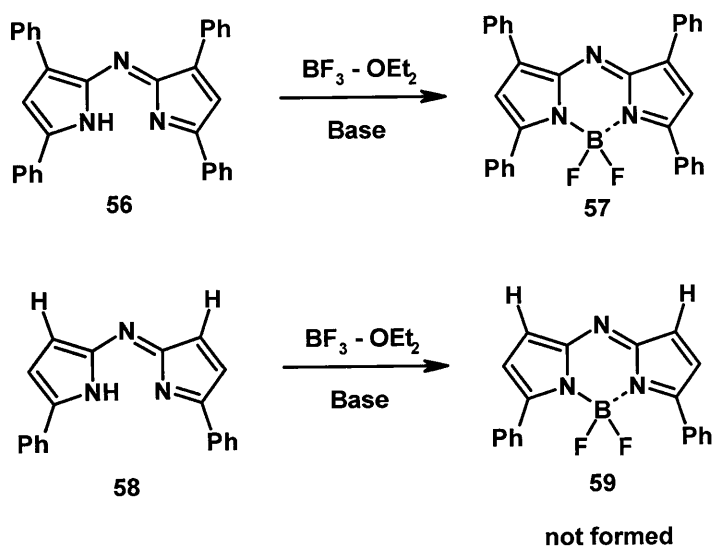


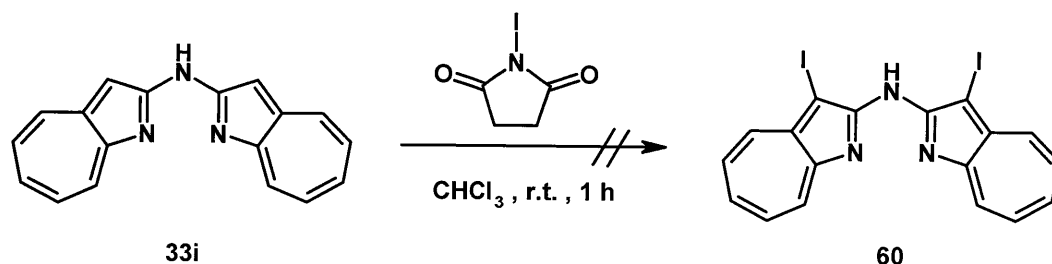
Figure 22.

そこで、母核である **33i** の 3,3' 位に芳香環を導入することにより、錯体の安定化を図った。1-アザアズレン誘導体の 3 位は求電子的にハロゲンの導入が可能であることが知られている。また、これまで 3-ヨード-1-アザアズレンの Suzuki カップリングについて報告がなされている。そこで、ハロゲンを導入した後に、カップリング反応により芳香環の置換を試みた。導入するハロゲンは後のカップリング反

応における反応性の高さからヨウ素を選んだ。

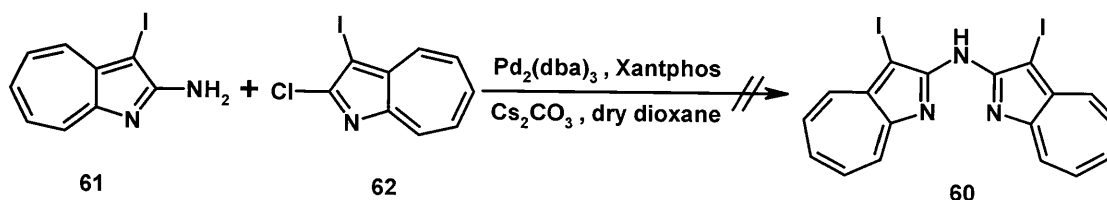
### 7-3 ビス(3-フェニル-1-アザズレン-2-イル)アミンの合成

まず、**33i** のクロロホルム溶液に NIS と過酸化ジベンゾイルを加え、室温で 1 時間攪拌したところ黒い固体が沈殿した。これを濾取し分析を試みたが、一般的な有機溶媒には溶けず構造は不明であった。



Scheme 23.

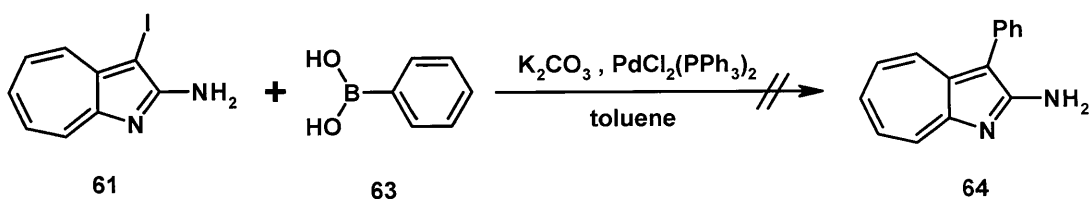
次に既に 3 位にヨウ素を導入した 2-アミノ-3-ヨード-1-アザズレン **61** と 2-クロロ-3-ヨード-1-アザズレン **62** とのカップリングを行った。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Xantphos、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下 **61** と **62** をジオキサン中で 100 °C、24 時間加熱還流したところ、構造不明の複雑な混合物が得られたのみであった。



Scheme 24.

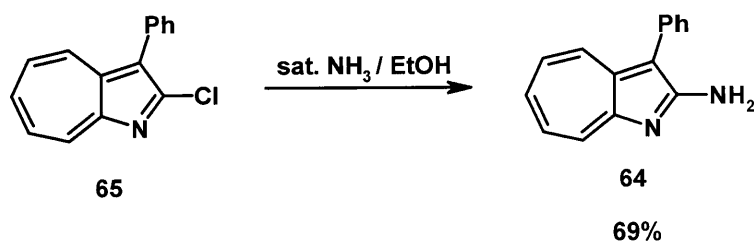
このことから Pd 触媒の酸化的付加しうるサイトが 3 つあるため、反応が複雑になったものと考えた。そこで、**61**、**62** のそれぞれの 3 位に Suzuki カップリングによりフェニル基を導入した後に Buchwald-Hartwig 反応を行いジフェニル体を得ようと試みた。

2-クロロ-3-フェニル-1-アザズレン **64** は 2-クロロ-3-ヨード-1-アザズレン **62** の Suzuki カップリングによって収率良く合成できることが既に当研究室の前田らによって報告されている。したがって、**61** の 3 位のフェニル化に取り組んだ。**61** のトルエン溶液にフェニル硼酸 **63**、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を加え、110 °C で 24 時間加熱還流した。しかし、原料 **61** が回収されたのみで目的の **64** は得られなかった。



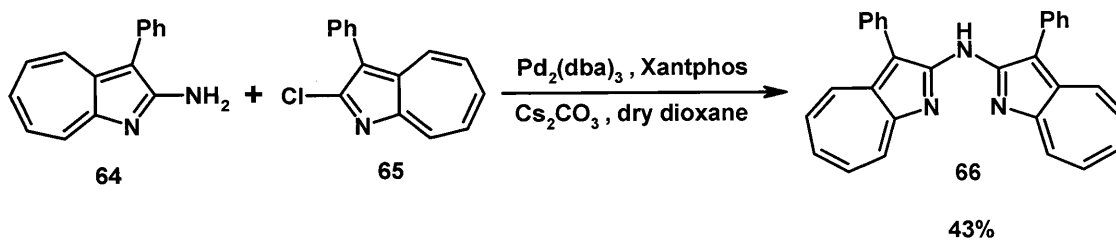
Scheme 25.

そこで、置換基導入の順を逆にし、2-ヨード-3-フェニル-1-アザアズレンをアミノ化する方法をとることとした。オートクレーブ中 150 °C で 18 時間、2-クロロ-3-フェニル-1-アザアズレン **65** に飽和アンモニア/エタノール溶液で処理することにより 2-アミノ体 **64** が 69% の収率で得られた。



Scheme 26.

前章で述べたヘテロアリールアミノ化反応を適用し、得られた **64** と **65** を  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  の存在下、ジオキサン中で 100 °C、24 時間加熱還流することにより、43% の収率で目的とするジフェニル体 **66** の合成に成功した。



Scheme 27.

**66** の構造は  $^1\text{H}$  NMR 及び  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルの結果から非常に対象性の良い化合物であることや、元素分析の結果から推定した。ジフェニル体 **66** の UV/Vis スペクトルをジクロロメタン中で測定したところ、可視領域の 607 nm と 570 nm、紫外領域の 290 nm に吸収極大が観測され、無置換体 **33i** よりも大幅にレッドシフトしていること



が分かった。**66** に一滴の塩酸を加えて測定すると、525 nm と 278 nm にブルーシフトした吸収極大が見られ、モル吸光係数は減少した。酸性条件下での **66** は弱いながらも蛍光を発することが分かった。

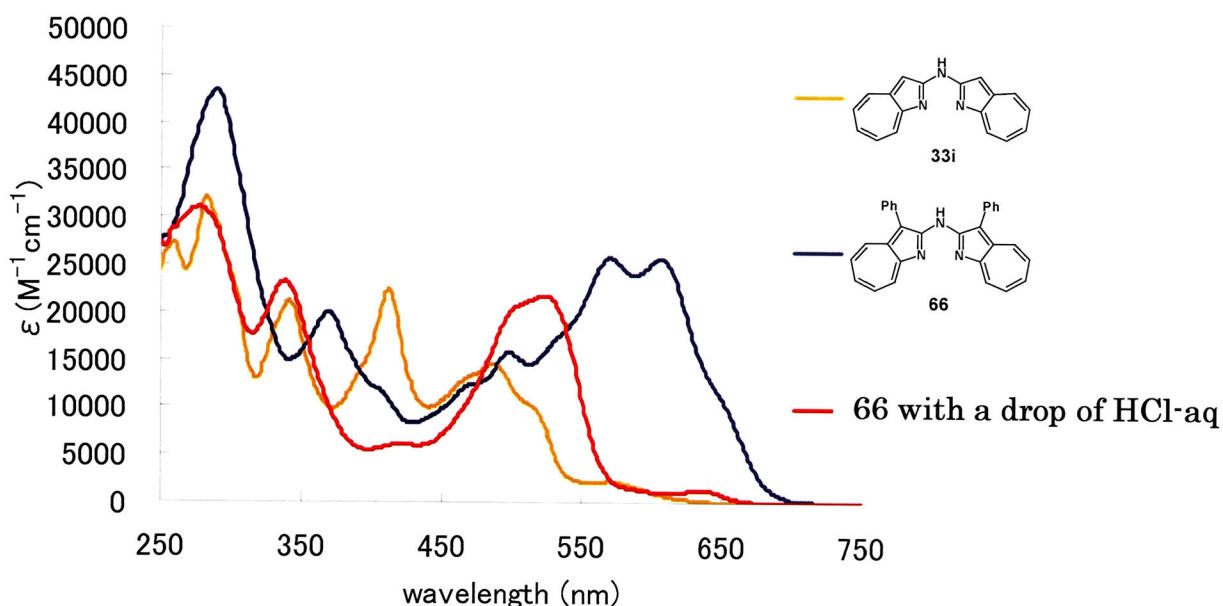
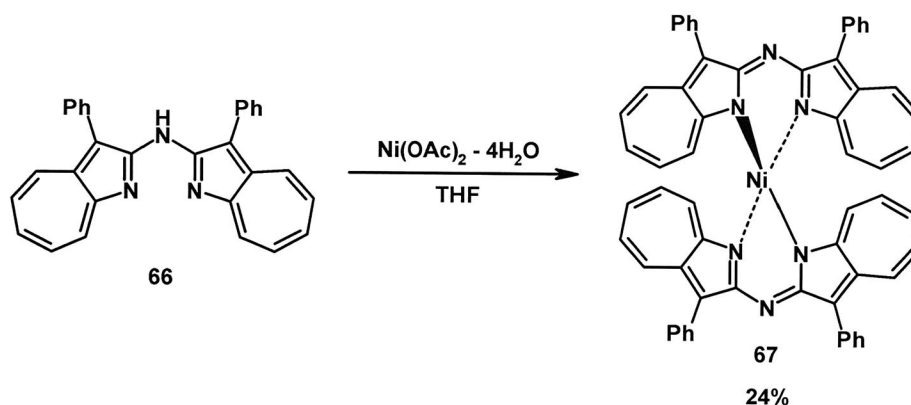


Figure 23. UV-Vis spectral data (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### 7-4 ビス(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミンの錯体合成

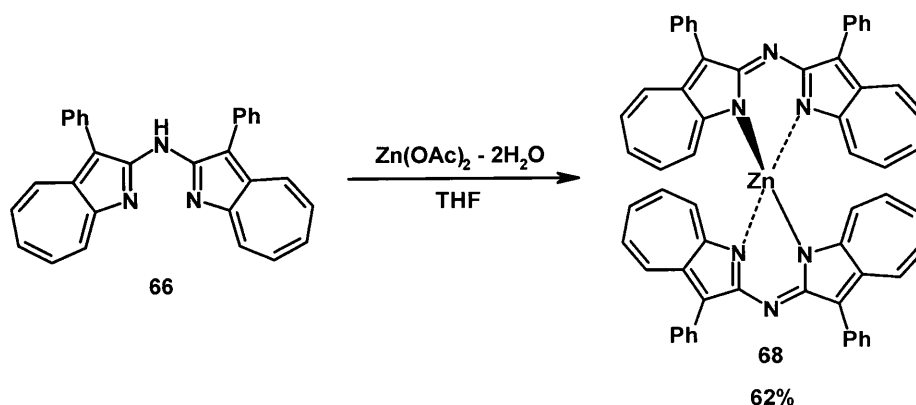
当初目的としたリガンドが作られたので、このものの錯体化を行った。ジフェニル体 **66** の THF 溶液に  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  を加え室温で一晩攪拌したところ、**66** とニッケルが 2 : 1 で錯形成した **67** が 24% の収率で得られた。



Scheme 28.

**67** の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルのピークは最も低磁場にあるもので 22.16 ppm、最も高磁場にあるもので -2.55 ppm と大きくケミカルシフト値が変化しており、ピークの分裂が見られず全てブロードなシングレットであったことから、**67** は反磁性体であることがわかった。

同様の手法で **66** の THF 溶液に  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  を加え室温で一晩攪拌したところ、**68** が 62% の収率で得られた。



Scheme 29.

**68** の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルにおいて、1-アザアズレンの7員環部のピークが高磁場シフトしていたことや、元素分析の結果から配位子 **66** と亜鉛が 2 : 1 で錯形成していると推定した。錯体 **67**、**68** の UV/Vis スペクトルをジクロロメタン中で測定したところ、**67** は可視領域に 626 nm と 582 nm、紫外領域に 293 nm に大きな吸収極大が観察された。**68** は可視領域に 632 nm と 585 nm、紫外領域に 292 nm に非常に大きな吸収極大が観察された。リガンドのスペクトルと比較すると、**67**、**68** の吸収極大はレッドシフトしており、モル吸光係数は増大していた。

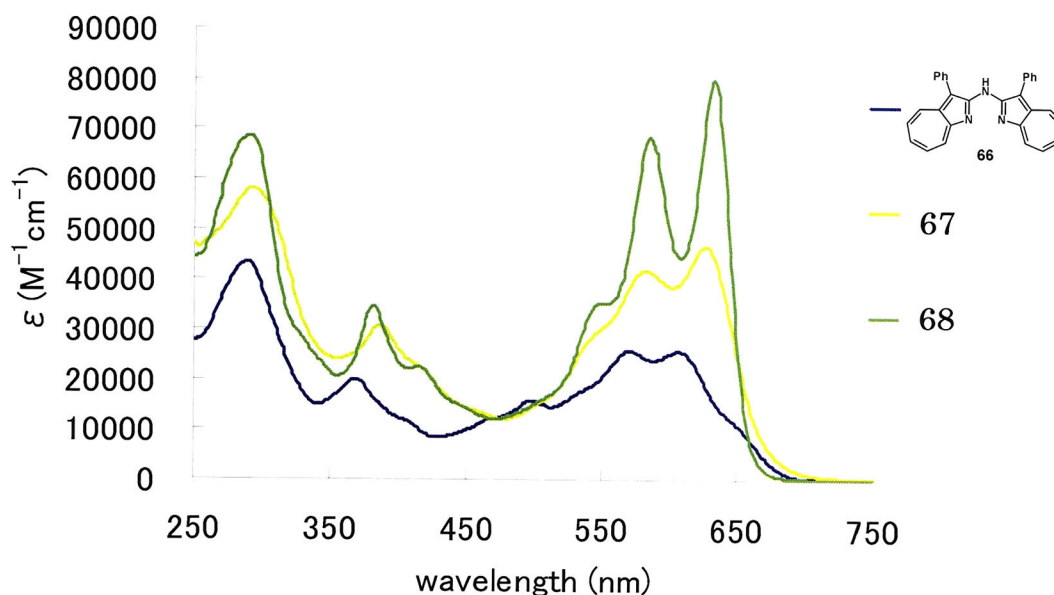


Figure 24. UV-Vis spectral data (in  $CH_2Cl_2$ ).

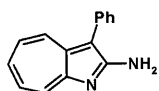
### 7-3 結論

- 2-クロロ-3-ヨード-1-アザズレン **62** から3段階で容易に新規二座配位子 **66** を合成することに成功した。UV/Vis スペクトルから **66** の吸収極大は無置換体 **33i** と比較して大きくレッドシフトしており、モル吸光係数が増大していた。
- 新規二座配位子 **66** のニッケル錯体 **67** と亜鉛錯体 **68** の合成に成功した。両錯体とも配位子と金属が 2:1 で錯形成していると推定された。亜鉛錯体 **68** は非常に大きなモル吸光係数を持っており、有用な色素となることを示唆した。

### 7-4 実験の部

#### ○ 2-アミノ-3-フェニル-1-アザズレン(**64**)の合成

ヤングチューブに 2-クロロ-3-フェニル-1-アザズレン **65** を 310mg (1.29 mmol) 入れ、飽和アンモニア/エタノール溶液 15 ml に溶解し 150 °C で 18 時間加熱攪拌した。その後水でクエンチしクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $CHCl_3:AcOEt=1:1 \sim AcOEt \sim MeOH$ ) で分離・精製したところ、橙色粉末の **64** を 196 mg、収率 69% で得た。



orange powders (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexane), m.p 169~171 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H) ppm

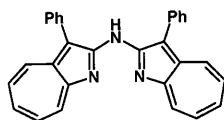
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.39, 158.24, 143.76, 133.52, 130.78, 130.23, 129.33, 129.24, 129.19, 127.08, 126.60, 126.26, 112.39 ppm

IR (KBr) ν 3473, 3289 (-NH<sub>2</sub>), 1600, 1504 (C=C) cm<sup>-1</sup>

*Anal.* Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> : C , 81.79 ; H , 5.49 ; N , 12.72. Found : C , 81.49 ; H , 5.74 ; N , 12.88.

#### ○ビス(3-フェニル-1-アザズレン-2-イル)アミン(**66**)の合成

アルゴン雰囲気下フレイムドライした三つ口フラスコに 2-アミノ-3-フェニル-1-アザズレン **65** を 209 mg (0.95 mmol)、2-クロロ-3-フェニル-1-アザズレン **65** を 520 mg (2.17 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 444 mg (1.86 mmol)、Xantphos を 38 mg (0.065 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を 52 mg (0.057 mmol) 入れ dry dioxane 12 ml に溶解し、100 °C で 24 時間加熱還流した。その後水でクエンチしクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>~CHCl<sub>3</sub>:AcOEt=1:1) で分離・精製したところ、黒色粉末 **66** を 173 mg、43% の収率で得た。



black powders , m.p 255~256 °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.28 Hz, 4H), 7.52-7.45 (m, 6H), 7.37-7.26 (m, 6H) ppm

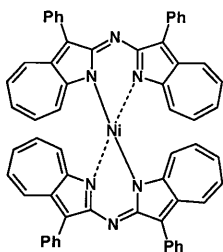
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.04, 151.59, 140.05, 133.16, 131.92, 131.86, 131.12, 130.23, 128.60, 128.10, 126.80, 122.65, 120.33 ppm

IR (KBr)  $\nu$  3440 (NH)  $\text{cm}^{-1}$

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_3$ : C, 85.08; H, 5.00; N, 9.92. Found: C, 85.12; H, 5.13; N, 9.74.

○ビス(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミンニッケル錯体(67)の合成

ナス型フラスコに **66** を 17 mg (0.04 mmol) 入れ、THF 10 ml に溶解し  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  を 5 mg (0.02 mmol) 加え室温で 18 時間攪拌した。その後反応溶液をセライトで濾過し濃縮した。残渣を再結晶(THF:n-pentane)すると、ブロンズ色針状晶の **67** が 4 mg、収率 24% で得られた。



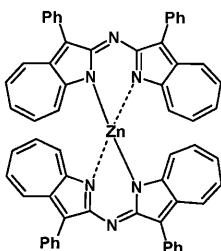
bronze needles, m.p. > 300 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.16 (br s, 4H), 14.78 (br s, 4H), 9.43 (br s, 4H), 5.55 (br s, 8H), 4.95 (br s, 4H), 2.16 (br s, 8H), -2.55 (br s, 4H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.24, 137.59, 126.25, 125.97, 105.70, 67.97, 25.60 ppm

○ビス(3-フェニル-1-アザアズレン-2-イル)アミン亜鉛錯体(68)の合成

ナス型フラスコに **66** を 30 mg (0.07 mmol) 入れ、THF 20 ml に溶解し  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  を 8 mg (0.036 mmol) 加え室温で 17 時間攪拌した。その後反応溶液をセライトで濾過し濃縮した。残渣を再結晶(THF)すると、赤茶色粉末の **68** が 20 mg、収率 62% で得られた。



reddish brown powders, m.p. > 300 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 10.7$  Hz, 4H), 7.96 (ddd,  $J = 8.1, 1.2, 1.0$  Hz, 8H), 7.52 (t,  $J = 7.8, 7.5$  Hz, 8H), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 7.10 (dt,  $J = 10.8, 9.6, 1.0$  Hz, 4H), 7.02 (t,  $J = 10.0, 9.2$  Hz, 4H), 6.94 (t,  $J = 10.5, 8.7$  Hz, 4H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.27, 155.92, 141.43, 133.49, 131.89, 130.89, 130.43, 130.18, 128.64, 127.90, 126.70, 123.69, 121.69 ppm

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{60}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{Zn} + 2/3 \text{AcOEt}$  : C, 77.67 ; H, 4.71 ; N, 8.67. Found : C, 77.55 ; H, 4.51 ; N, 7.84.

## 参考文献

- 1) (a) Y. Abe, M. Muto, *Jpn. Tokkyo Koho*, 1970, JP 45007661 19700317; (b) Y. Kuwahara, T. Akamatsu, *Jpn. Tokkyo Koho*, 1974, JP 49031290 19740820; (c) K. Tomimori, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 1998, JP 10001619 A 19980106.
- 2) S. Yu, C. Ma, C. Cheng, X. Wang, D. Ji, Z. Fan, D. Xia, W. He, Y. Chang and G. Du, *Dyes and Pigments*, 2008, 76, 492
- 3) J.-J. Cid, J.-H. Yum, S.-R. Jang, M. K. Nazeeruddin, E. Martínez-Ferrero, E. Palomares, J. Ko, M. Grätzel and T. Torres, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 8358
- 4) D. Lelievre, L. Bosio, J. Simon, J. J. Andre and F. Bensebaa, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1992, 114, 4475
- 5) R. J. Mortimer, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, 26, 147
- 6) (a) W. Zhao and E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 7254; (b) A. Coskun, M. D. Yilmaz and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2007, 9, 607; (c) A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2007, 107, 4891; (d) A. Loudet, R. Bandichhor, L. Wu and K. Burgess, *Tetrahedron*, 2008, 64, 3642
- 7) (a) T. S. Teets, D. V. Partyka, A. J. Esswein, J. B. Updegraff, III, M. Zeller, A. D. Hunter and T. G. Gray, *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 6218; (b) T. S. Teets, D. V. Partyka, A. J. B. Updegraff, III and T. G. Gray, *Inorg. Chem.*, 2008, 47, 2338
- 8) G. Sathyamoorthi, M. L. Soong, T. W. Ross and J. H. Boyer, *Heteroat. Chem.*, 1993, 4, 603

## 第8章 総括

含窒素5員7員双環化合物であるアザアズレン類は特異な電子状態や物性を有することからその生物活性の発現や機能性に大きな興味が寄せられている。本研究では、Buckwald-Hartwig反応を適用することで今まで導入困難であったヘテロアリアル基を1-アザアズレン類の2位に容易に導入することに成功した。また、塩基性条件下での $S_NAr$ 反応によりヘテロアリアルメルカプト基も導入することができた。さらに、得られた2-ヘテロアリアルアミノ-1-アザアズレン類から生物活性の発現が期待される縮合ラクタム環化合物や縮合複素環化合物を合成することに成功した。

1-アザアズレン誘導体を配位子として用い、各種錯体を合成することにも成功した。中でも亜鉛錯体は赤色領域にある2つの吸収が非常に大きなモル吸光係数を示し、有用な色素となることが示唆された。

本研究で合成に成功した2-ヘテロアリアルアミノ-1-アザアズレン類には子宮頸癌細胞に対し活性を持つものを見出すことができた。これにより、1-アザアズレン化合物が新規リード化合物となり得ることを示した。

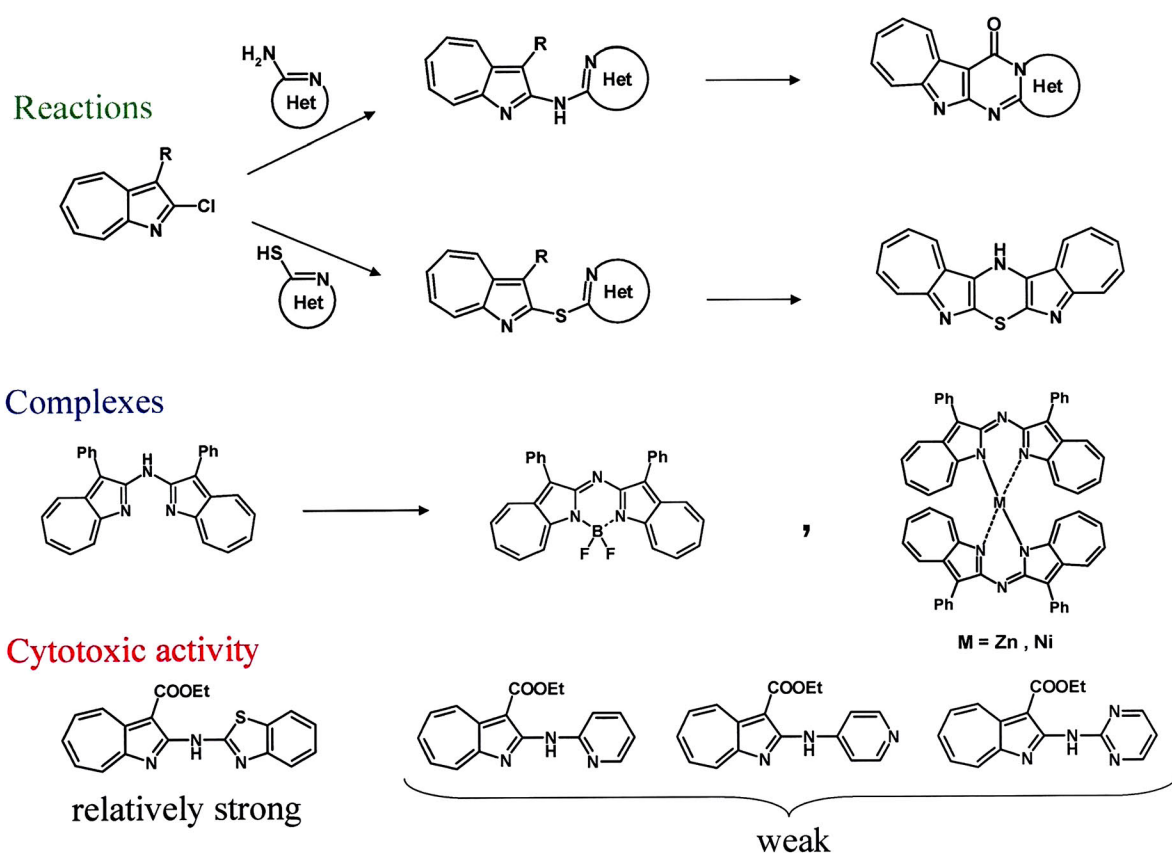


Figure 25.



本研究により種々のアザアズレン誘導体の合成及び物性検討が、生理活性の開拓や機能性化学分野の更なる発展へと連なることを示すことができた。

#### 関連論文の印刷公表の方法及び時期

##### (a) 査読のある雑誌等

- (1) 著者氏名 : Kazuya Koizumi, Chikara Miyake, Tomoyuki Ariyoshi, Kenji Umeda, Noriko Yamauchi, Shoji Tagashira, Yoshiko Murakami, Hiroyuki Fujii, and Noritaka Abe

論文題目 : Syntheses of 2-Formyl-, 2,3-Diformyl- and 8-Formyl-1-azaazulenes

学術雑誌名 : Heterocycles

巻、号、頁 : 73 巻、1 号、325-339 頁

発行年月 : 平成 19 年 6 月発行

(本文との関連 : 第 2 章に関連)

- (2) 著者氏名 : Kazuya Koizumi, Kunitaka Shimabara, Aya Takemoto, Shinya Yamazaki, Noriko Yamauchi, Hiroyuki Fujii, Masaki Kurosawa, Takeo Konakahara, and Noritaka Abe

論文題目 : Palladium-Catalyzed Heteroarylamination of Ethyl 2-Chloro-1-azaazulene-3-carboxylate and Annulation of Heteroaryl-amino-1-azaazulenes

学術雑誌名 : Heterocycles

巻、号、頁 : 79 巻、1 号、Published online, 1st September, 2008, in press

発行年月 : 平成 20 年 9 月発行

(本文との関連 : 第 3, 5 章に関連)

#### 4. 参考論文

##### (a) 査読のある雑誌等

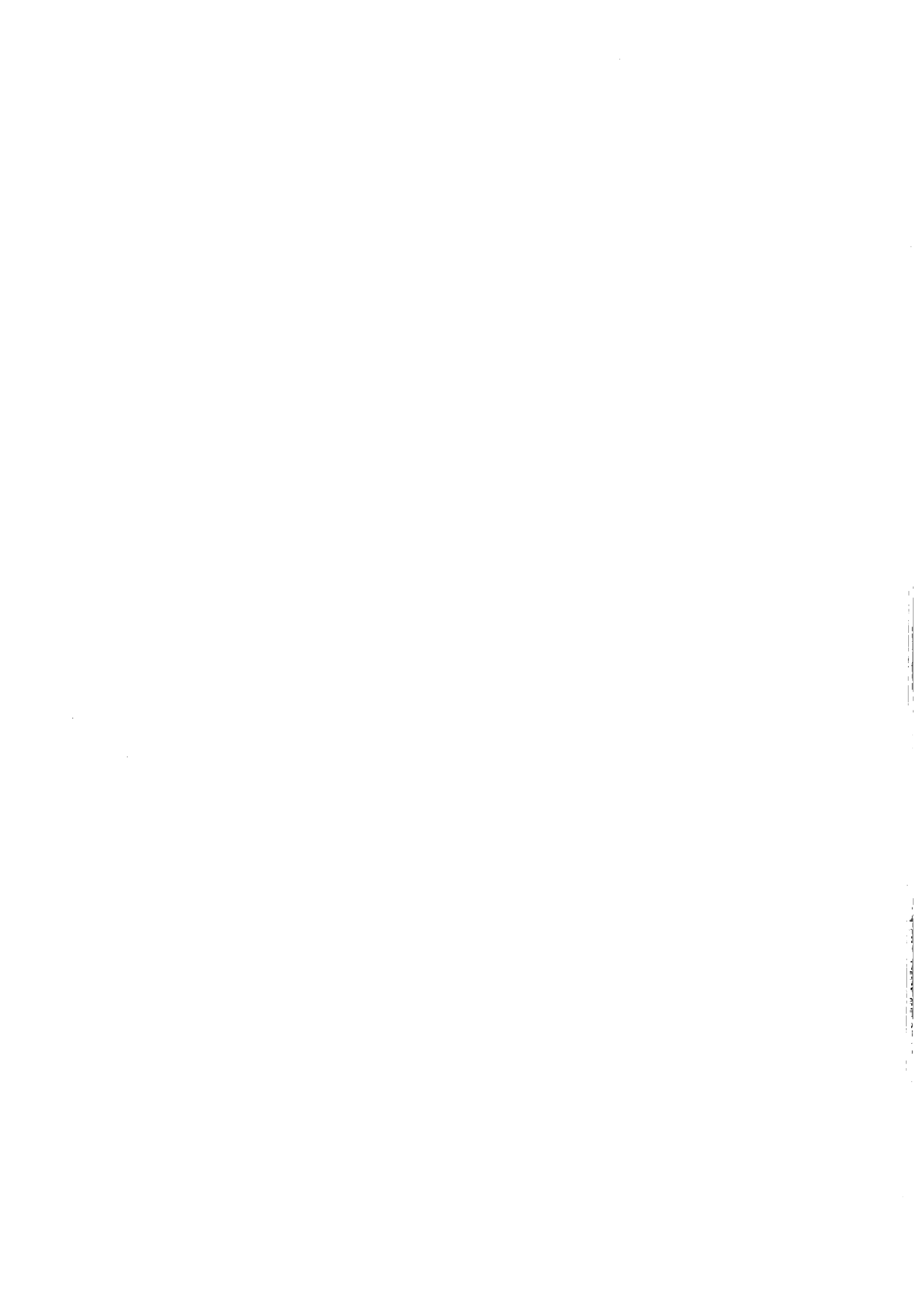
- (1) 著者氏名 : Satoshi Ito, Kazuya Koizumi, Katsuhiko Fukuda, Naohiro Kameta, Tsukasa Ikeda, Toru Oba, and Kazuhisa Hiratani

論文題目 : Novel synthesis of macrocycles with 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol using intramolecular oxidative coupling

学術雑誌名 : Tetrahedron Letters

巻、号、頁 : 47 巻、48 号、8563-8566 頁

発行年月 : 平成 18 年 11 月発行



## 謝辞

当研究室に配属して以来五年の長きにわたり、広く深い実験技術・学術のご指導を頂きました阿部憲孝 教授、藤井寛之 助教授に厚く御礼申し上げます。お二人のおかげで化学に関する多くの経験を積ませて頂いたと同時に、充実した大学院生活を送ることができました。

本研究にあたり、化合物の元素分析をしてくださった信州大学工学部 笥昭一 教授並びに細胞毒性試験をしてくださった東京理科大学理工学部小中原猛雄 教授に御礼申し上げます。

研究上ご協力頂いただけでなく、大学院生活をより楽しく豊かなものにしてくださった柴崎稔久 博士、谷本隆俊 博士、平川祥一郎 博士、藤永雅之 博士に深く感謝の意を表します。特に谷本隆俊 博士、平川祥一郎 博士には私の人生の岐路にさしかかった時、温かいご助言、励ましの言葉を頂きました。ありがとうございました。

当研究室の後輩であり、活気に満ちた研究室生活を応援してくださった有吉智幸 修士、境美嘉 修士、山崎慎也 修士、伊藤由美 学士、中岡 学士、中嶋健二 学士、中谷誠登 学士、吉岡瑛子 学士、吉永健吾 学士に御礼申し上げます。また、研究室配属以降、共に研究・学業に励んだ皆様に御礼申し上げます。

私に有機化学のいろはを教えてください、大学卒業以降も学会でお会いした時には叱咤激励して頂くなど、大変お世話になりました宇都宮大学工学部 伊藤智志 助教に厚く御礼申し上げます。

最後に九年間の学生生活を精神的・経済的に支えて頂きました母、兄、姉に厚く御礼申し上げます。

