

## 学位論文内容の要旨

### ホスホイミノ-1-アザズレン誘導体及び関連化合物に関する研究

近年新規なリード化合物の創製は重要な問題であり、コンビナトリアルケミストリーの発展などにより多数の生物活性物質開拓が行われている。複素環合成法の開発とその分子構造の決定は、新規骨格系の構築の要であり、特異な複素環系に関する基礎研究は重視されている。

含窒素五員七員双環化合物である 1-アザズレンは大きな分子分極を示し、HOMO - LUMO ギャップが小さいことなどから特異な反応性を示し、多様な骨格を有する分子系の構築に有用であることが知られている。このアザズレン系に、他元素ヘテロ原子を含む複素環を縮合したり、ヘテロ原子を含む側鎖を導入することにより、新規な物性の発現が期待される。この際得られるアザズレン誘導体の反応により、新規なリード化合物としての複素環系の構築が可能となる。

上記を踏まえ、本研究では、アザズレンを含む複素環系に窒素-リン二重結合を持ったホスホイミノ基を導入し新規な縮合複素環を創製するとともに、aza-Wittig 反応を契機とした分子内環化反応による新規縮合複素環系の構築を行った。以下に概要を示す。

第2章ではアミノ-1-アザズレン類から、対応するホスホイミノ-1-アザズレン誘導体の合成及び構造について述べる。アミノ-1-アザズレン類に Kirsanov 反応、Appel 反応を適用し、ホスホイミノ-1-アザズレン誘導体の定量的な合成に成功した。2-ホスホイミノ-1-アザズレン類の構造について詳細な検討を行い、特に  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルの解析から 8-ホスホイミノ-1-アザズレンと異なり、環窒素とイミノホスホランのリン原子との間に相互作用が認められないことを見出した。この化合物はアミジンをホスホイミノ化した部分骨格を有し、反応性に興味を持たれることからその反応性を検討した。

第3章では 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン誘導体とアルデヒド類やヘテロクムレン類との反応を検討し、Peri 縮合をした新規縮合複素環系の構築に成功した。アリールアルデヒド類やアリールヘテロクムレン類との反応は Tandem aza-Wittig 型で進行し、反応試薬のフェニル基のパラ位に強い電子求引性基が存在すると反応が促進されることを見出した。この反応の際に得られた 8-置換アミノ-1-アザズレン誘導体の構造について、X 線結晶構造解析及び分子軌道計算により 8-アミノ誘導体のイミノ型、アミノ型互変異性に及ぼす置換基効果を明らかにした。8-トリフェニルホスホ

イミノ-1-アザズレンと活性アセチレン類との反応においては、シクラジン骨格を有する新規縮合複素環の形成に成功した。

第4章では2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン誘導体とアリールアルデヒド類及びアリールヘテロクムレン類との反応を検討した。アリールアルデヒド類との反応では縮合環化体は得られなかったが、アリールヘテロクムレン類との反応では **Cata** 縮合をした新規縮合複素環系の構築に成功した。この反応は **Tandem aza-Wittig** 型に進行し、電子求引性基の存在が反応を促進させることを確認した。また、アザズレン核の3位置換基が反応性に大きく影響することを見出した。さらに反応は温度に依存し、アブノーマル型 **aza-Wittig** 反応による特異な脱離が高温条件下で起こることを証明した。

また3-エチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン類の銅(II)トリフラート触媒存在下の反応では、興味深い反応経路で酸化生成物が得られた。フェニルイソシアナートとの反応では、**Tandem aza-Wittig / radical cyclization** 反応が生起し、新規な環化体の合成に成功した。

第5章ではホスホイミノキノリンの構造と反応に関する研究について述べている。アザズレンの構造異性体でありながら性質が非常に異なるキノリンのホスホイミノ化を行い、その構造について詳細に検討した。<sup>13</sup>C NMR スペクトルの解析及び分子軌道計算により、8-ホスホイミノキノリン誘導体では窒素原子とリン原子との間に相互作用は認められず、ホスホイミノ基は7位の炭素側に配向していることが分かった。さらに2位の炭素の陽電荷が大きく、窒素の陰電荷が低いことから、この部位を巻き込んだ **Tandem** 型反応が期待される。そこで、アリールアルデヒド類及びアリールイソシアナート類との反応を検討した。アリールアルデヒド類との反応では、ホスホイミノ-1-アザズレン誘導体と酷似した反応を引き起こすことを見出し、その結果として薬理活性を持つ可能性のあるリード化合物として **4*H*-midazo[4,5-*ij*]quinoline** 骨格を持った化合物の合成に成功した。アリールイソシアナート類との反応では反応中間体として興味ある構造の双性イオンが推測されたものの、高い反応性のため単離はできなかった。しかしこの反応において **Tandem aza-Wittig** 型反応が進行し二種類の新規縮合複素環の合成に成功した。

本研究により、1-アザズレン及びキノリン環の側鎖にホスホイミノ基を定量的かつ容易に導入することができた。このホスホイミノ化合物の **Tandem aza-Wittig** 型の環化反応及び付加環化反応により、他の方法では合成が困難な縮合複素環の合成に成功し、アザズレンの化学における新規な分野の開拓に貢献した。今後、得られた生成物の物性・生物活性の検討を行うことにより、この分野のさらなる発展が期待される。

# Abstract

## Research of Phosphoimino-1-azaazulenes and Related Compounds

Recent development of combinatorial chemistry expanded for producing many bio-active substances nevertheless, exploration of novel lead compound is an important demand for the producing of useful drugs still. Heterocycles are known as essential class of bio-active substances. Therefore, construction of new framework of heterocycles is worthwhile for development of heterocyclic chemistry and medicinal chemistry.

Azaazulenes, nitrogen containing fused non-alternant aromatics constructed with five-membered ring and seven-membered ring, are attractive systems as heterocycles, because it is known that some of them have notable physiological properties besides their interesting chemical and physical behaviors. Azaazulenes have low LUMO and high HOMO. Therefore introducing of a side chain containing heteroatom into azaazulene system would cause a large perturbation and it is expected that the system would have a potentiality of bio-activity and versatility for construction of novel fused heterocycles.

In this study, I examined introducing the phosphoimino group, having N-P double bond, into 1-azaazulenes, and achieved the construction of novel heterocyclic systems by the tandem aza-Wittig reaction / cyclization reaction of phosphoimino-1-azaazulenes.

In Chapter 2, I describe the synthetic researches of triphenylphosphoimino-1-azaazulenes. 2-(Triphenylphosphoimino)- and 8-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulenes were prepared in good yields from corresponding amino-1-azaazulenes by the two ways of reactions: Kirsanov reaction and Appel reaction. From detailed inspection of the structure of 2-(triphenylphosphoimino)- and 8-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulenes, it is shown that the interaction between N1 and P does not exist in the former, whereas the interaction between N1 and P exists in the latter. These results suggested that the former has phosphonium-substituted amidinide character and the latter has P-N containing tricyclic character. Therefore, it is thought that the differences should influence to the both reactivities.

In Chapter 3, I describe the some reactions of 8-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulenes with aryl aldehydes and aryl heterocumulenes, where tandem aza-Wittig reaction / cyclization reaction occurred and novel peri-fused heterocycles were obtained. In the reaction, it is shown that the electron-withdrawing group on the aryl groups facilitated reaction. In some case of the reaction with heterocumulenes, depending on the reaction conditions, 8-arylamino-1-azaazulenes were

obtained. The tautomerization of 8-amino-1-azaazulenes was discussed on the basis of X-Ray crystal structure analysis and molecular orbital calculation. It is clarified that aryl group destabilized the amino-form and aza-heptafulvene form is favored, whereas alkyl group stabilized amino-form and 8-amino-1-azaazulene form is favored.

Cycloaddition reaction of 8-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulenes with DMAD also pursued, and two tetracyclic compounds were isolated.

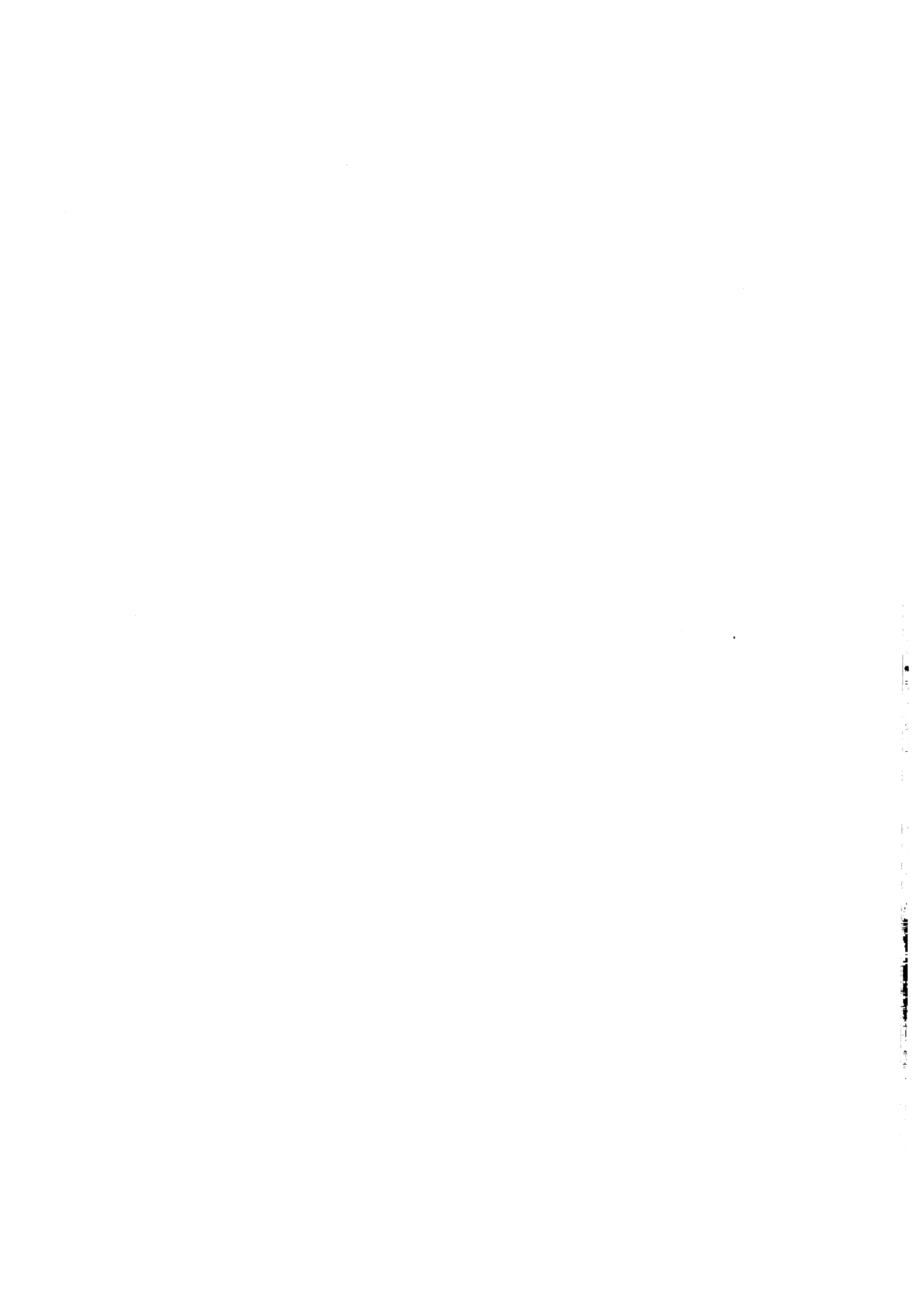
In Chapter 4, I describe the reactions of 2-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulenes with aryl aldehydes and aryl heterocumulenes. Reaction with aryl aldehydes underwent tandem aza-Wittig / nucleophilic addition to give (aryl)di[(1-azaazulen-2-yl)amino]methane derivatives. Reaction with aryl heterocumulenes underwent tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated cyclization to give triazole ring-fused 1-azaazulenes. In the reaction, aza-Wittig reaction and abnormal aza-Wittig reaction competed. It is clarified that the reaction of higher temperature preferred to produce abnormal aza-Wittig products.

Reaction of 3-(phenylethynyl)-2-(triphenylphosphoimino)-1-azaazulene, prepared from 2-amino-3-(phenylethynyl)-1-azaazulenes, with  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  gave 2-(1-azaazulen-3-yl) phenyl diketone. The reaction mechanism was considered.

In Chapter 5, I describe the synthesis and some reactions of 8-(triphenylphosphoimino)quinoline. The structure of 8-(triphenylphosphoimino)quinoline was characterized by discussion of  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum and the molecular orbital calculation. The phosphoimine moiety had exo-form and interaction between P and N1 was not certified. The atomic charge at C-2 is rather low, therefore tandem aza-Wittig reaction / cycloaddition reaction entangling of C-2 would be expected. Indeed, the reaction with aryl aldehydes gave 4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline derivatives. Reaction with aryl isocyanates gave [1,3,5]triazolo[2',3':2,1;3',4'-*a*]imidazo [4,5,1-*ij*]quinolin-2-one derivatives and imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-4-one derivatives, which would be prepared via twitter ion intermediate.

In summary, I achieved to introduce of phosphoimino group into 1-azaazulenenucleus and quinoline, quantitatively by facile methods. New fused heterocyclic systems were constructed by the reaction of triphenylphosphoimino-1-azaazulenes via tandem aza-Wittig reaction / cyclization reaction. Obtained consequences would contribute to reclamation of a new field in the chemistry of azaazulenes and heterocycles





ホスホイミノール-1-アザズレン誘導体及び  
関連化合物に関する研究

山口大学大学院 理工学研究科

自然共生科学専攻 共生システム科学講座

永松 健太郎





## 目次

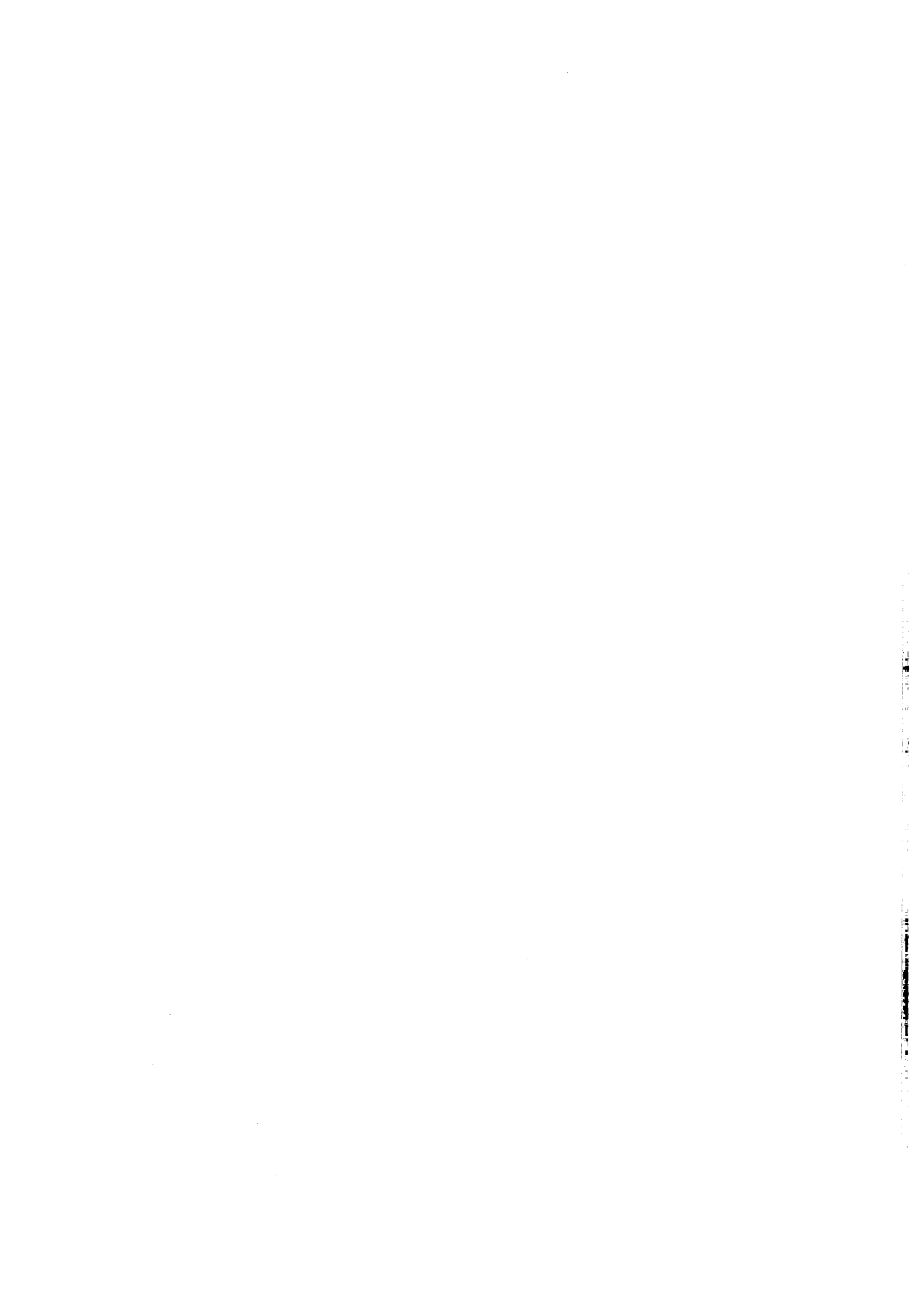
第1章 序論	1
1-1 アザアズレン	2
1-2 イミノホスホラン	4
1-3 本研究の目的と意義	5
第2章 トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体の合成	9
2-1 緒言	9
2-2 イミノホスホランの合成	9
2-3 結論	12
2-4 実験の部	13
第3章 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレンの反応に関する研究	19
3-1 アルデヒド類との反応	19
3-2 ヘテロクムレン類との反応	25
3-3 活性アセチレン類との反応	36
3-4 結論	42
3-5 実験の部	42
第4章 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレンの反応に関する研究	57
4-1 緒言	57
4-2 アルデヒド類との反応	57
4-3 ヘテロクムレン類との反応	61
4-4 3-エチニル-2-ホスホイミノ-1-アザアズレン類の合成と反応	67
4-5 結論	80
4-6 実験の部	80

第5章 8-トリフェニルホスホイミノキノリンに関する研究	99
5-1 緒言	99
5-2 8-トリフェニルホスホイミノキノリンの合成	100
5-3 アルデヒド類との反応	101
5-4 イソシアナート類との反応	104
5-5 結論	107
5-6 実験の部	107
第6章 総括	113

関連論文の印刷公表の方法及び時期

謝辞





## 第1章 序論

複素環化学は有機化学の中で大きな位置を占め、1300万を超えるといわれる膨大な有機化合物の中で、その半数以上は複素環化合物である。複素環化合物は、アルカロイドや糖類、核酸、抗生物質などの天然有機化合物から、各種合成医薬品、農薬、さらには高分子や超分子などの多彩な物質の主要な母核として重要な位置を占めている。また、複素環化合物は合成中間体としての利用価値も高い。これらのことから多くの研究がなされ、化学研究の三分の二は複素環化合物に関するものである。

天然に存在する複素環化合物はアルカロイド、ビタミン類やポルフィリン等、生命体の代謝に重要な役割を示しており、窒素を含む複素環に限っても多数の例がある。<sup>1-3)</sup>

複素環化合物は、特に医薬品としての用途が高く、五員環、六員環の含窒素複素環を概観しても、ピロール環を持つ抗炎症薬のトルメチンナトリウム、イミダゾール環を持つ抗悪性腫瘍薬のダカルバジンや抗ヒスタミン薬のシメチジン、抗甲状腺線薬のチアマゾール（メチマゾール）などがある。また、ピリジン骨格を持つイソニアジドは抗結核薬として、ニコチン類は抗ペラグラ因子ビタミンとして知られる。縮合複素環骨格を持つ化合物は、アデノシン等をはじめ、さらに多数の生物活性を示し、キノリン骨格を持つフロクタフェニン是非ステロイド性抗炎症薬、塩酸パパベリンは鎮痙薬として知られる。複数の窒素を含む縮合環には、催眠性鎮静薬のメタカロン、免疫抑制薬のアザチオプリン、心疾患治療薬のトラピジル等枚挙にいとまない。<sup>4-9)</sup> トリアジン骨格を持つ化合物は抗真菌薬として知られており、最近でも報告がある (Figure 1)。<sup>10)</sup>

近年、コンビナトリアルケミストリーの発展などにより多数の生物活性物質開拓が行われているが、新規なリード化合物の創製は重要な問題であり、新規骨格系の構築と合成法の開発、分子構造決定研究についての基礎研究が重視されている。

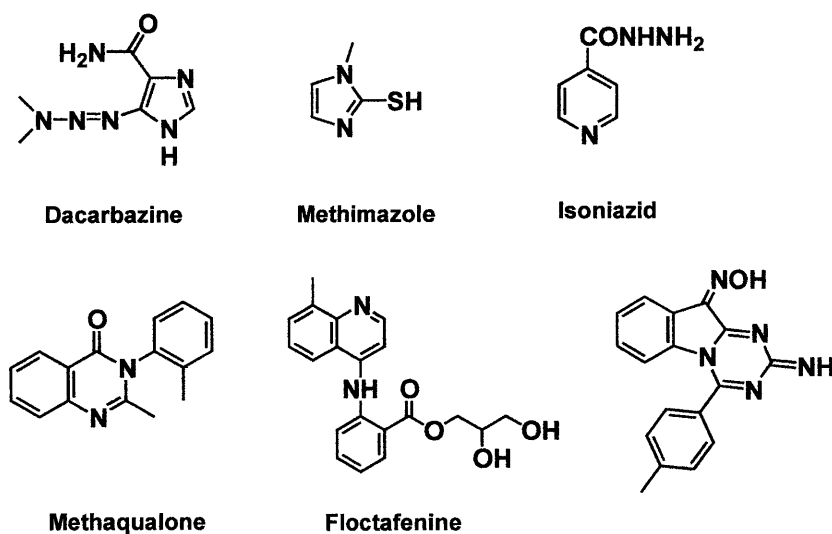


Figure 1.

## 1-1 アザアズレン

アズレンを始めとする非交互共役炭化水素は、その特徴として高い HOMO と低い LUMO を持ち、分極した共役系を成している (Figure 2)。<sup>11)</sup> 五員七員双環化合物であるアズレンは、構造異性体であるナフタレンとは異なり 1.08 D の双極子モーメントを持っている。アズレン骨格に窒素を導入したアザアズレンの中でも、特に電子密度の大きな 1 位に窒素原子を導入した 1-アザアズレン類は安定な構造をとり、反応性や物性について興味を持たれる。例えば、その双極子モーメントは 3.05 D に上昇する。<sup>12)</sup> つまり、分極した共役系にさらに大きな摂動を与えることができ、これにより分極した共役系を用いた新しい縮環系の構築が可能となる。特に拡張双極性付加環化反応を適用すると、多様な縮環系を構築できる。<sup>13)</sup> 構造と反応性の関係の研究も進展しており、最近分子軌道計算により、結合距離と結合角が算出され報告されている (Figure 3)。<sup>12)</sup>

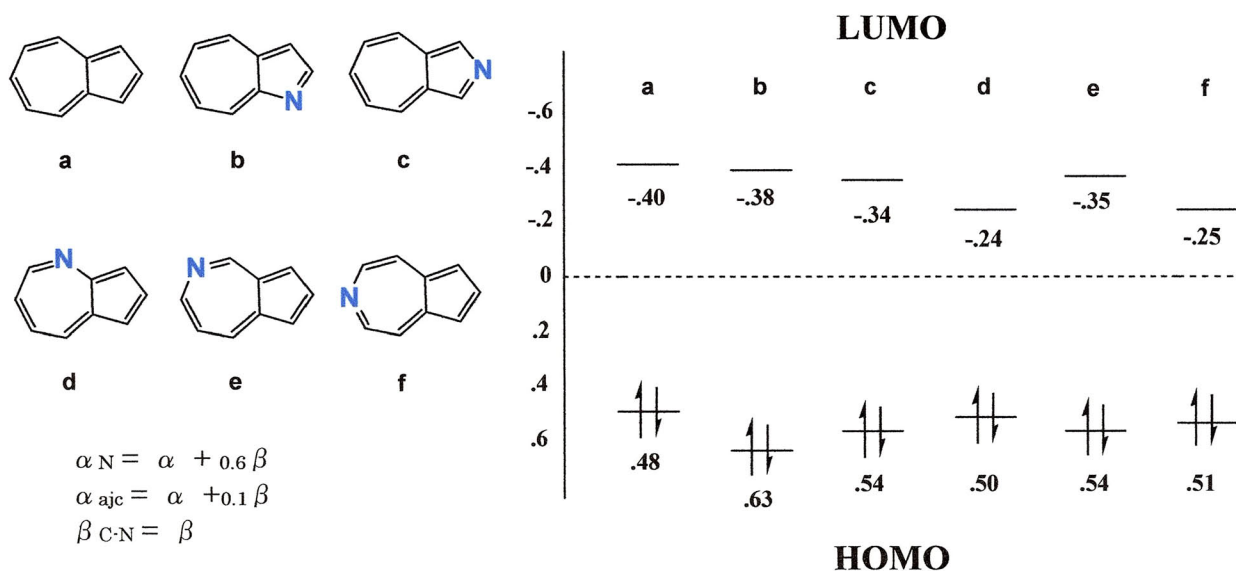


Figure 2. HOMO and LUMO energies of azulene and azaazulenes

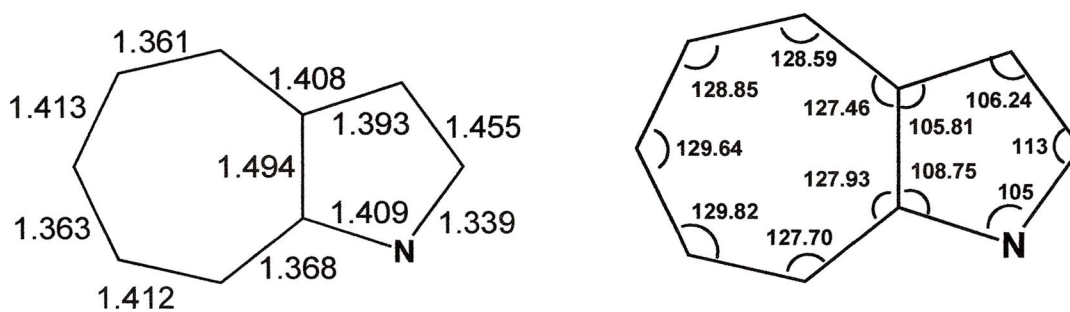


Figure 3. Bond lengths (Å) and valence angles in 1-azaazulene

さらに1-アザアズレンの反応性については、Hückel法を用いた分子軌道計算及び共鳴構造の検討から、1位窒素及び3位の炭素は求電子反応をし、2位と七員環部の炭素、特に4位、6位そして8位の炭素は求核反応に対して活性であることが示されている (Figure 4, 5)。<sup>14)</sup>

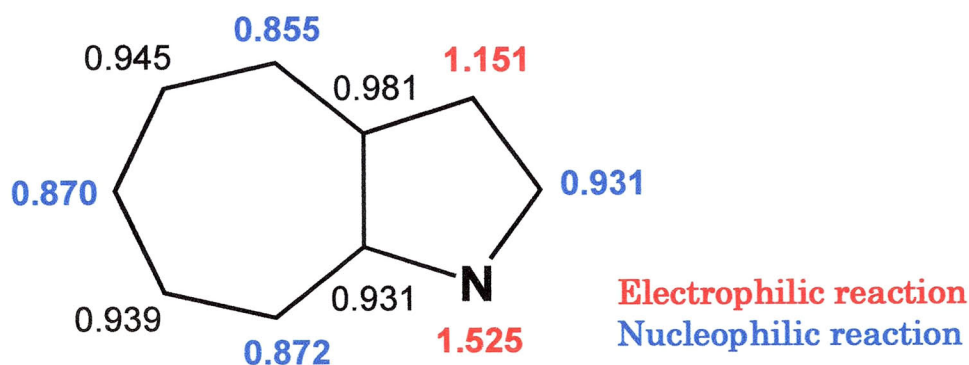


Figure 4.  $\pi$ -Electron density of 1-azaazulene

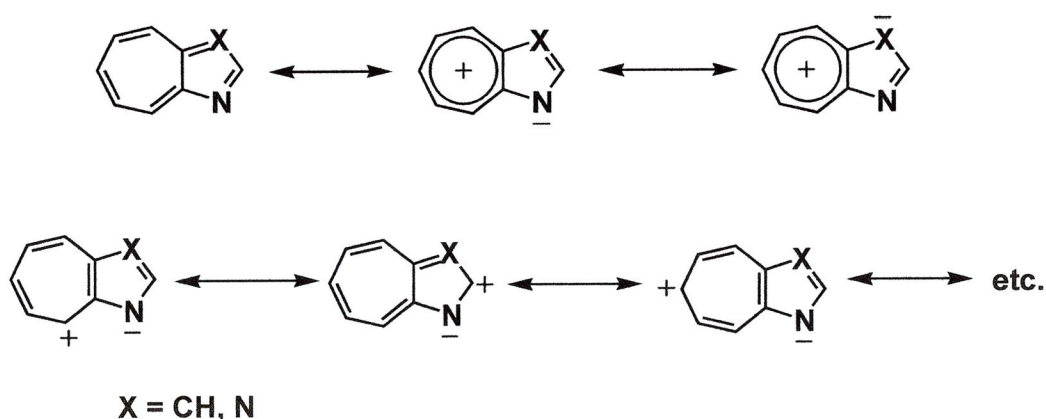


Figure 5. The resonance formulas of 1-azaazulene

アザアズレン類には生物活性を持つものも多く知られ、また色素としても強い発色があることから、多くの機能性に関する研究が行われてきている。<sup>15)</sup> アザアズレンの生物学的な活性としては、抗アレルギー阻害物質としての 1-(4-fluorobenzyl)-7-isopropyl-1-azaazulene-2-one 誘導体には、高いヒスタミン抑制作用がある。<sup>16)</sup> また 5-azabenz[a]azulene 誘導体は、抗腫瘍活性が報告されている。<sup>17)</sup> 加えて、リウマチや結核といった深刻で慢性的な疾病の病原となるたんぱく質酵素の抑制の報告もある (Figure 6)。<sup>18)</sup>

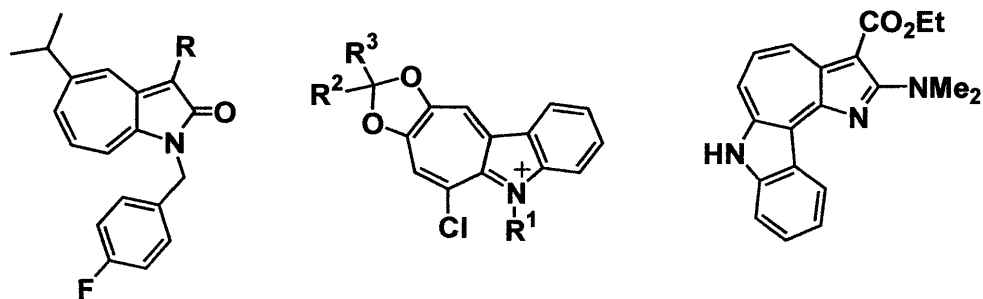


Figure 6.

当研究室においても、diazaindeno[1,2-*e*]azulene 誘導体のように、DNA にインターカレーションする化合物が合成されている。<sup>19)</sup> このように、アザアズレン類の研究は、薬理・生理活性の面から見ても大変興味深い。

以上の事から、アザアズレンを含む新規骨格系を構築することで、新たなリード化合物の創製が可能となるものと考えられる。

## 1-2 イミノホスホラン

窒素-リン二重結合を持つイミノホスホランは、多様な骨格を有する分子系の構築に非常に有効であり、これまでに多くの研究が行われ報告されている。<sup>20-22)</sup> イミノホスホラン類の合成方法としては、Staudinger 反応<sup>23)</sup> や光延反応<sup>24)</sup> 等のいくつかの方法が報告されている。イミノホスホランは多様な反応性を示すことが知られ、反応中間体として種々の化合物合成に利用され得る。イミノホスホランの示す主な反応は以下のようなものである。1)加水分解するとアミンを与える。2)カルボニルまたはチオカルボニルとの分子内あるいは、分子間反応によってイミンを与える (aza-Wittig 反応)。3)カルボン酸と反応して、*N*-置換アミドを与える。4)酸ハロゲン化物との反応では、ハロゲン化イミンを与える。5)オゾン分解によってニトロ化合物を与える。これらの中で aza-Wittig 反応は、炭素-窒素二重結合を含む化合物、特に含窒素複素環化合物の合成に有用であることから、過去十年以上にわたり大変注目され多くの報告がなされている。<sup>25-28)</sup> 特に分子内 aza-Wittig 反応は五員環から八員環までの様々な複素環を合成する有効な手段である。



### 1-3 本研究の目的と意義

芳香族化合物にヘテロ原子としてリン原子を導入することにより、ベンゼン系や、ピリジンの様な単純な含窒素複素環とは異なる、特別な反応性や物性が発現することは良く知られている。<sup>29)</sup> 従って、より摂動を受け易い非交互共役系にリン原子を導入することができれば、より大きな物性や反応性の変化が予想できる。

非ベンゼン系芳香族化合物では、トロポンにリン原子を含む置換基が導入された、シクロヘプタオキサホスホールとその原子化異性体が知られている (Figure 7)。<sup>30)</sup>

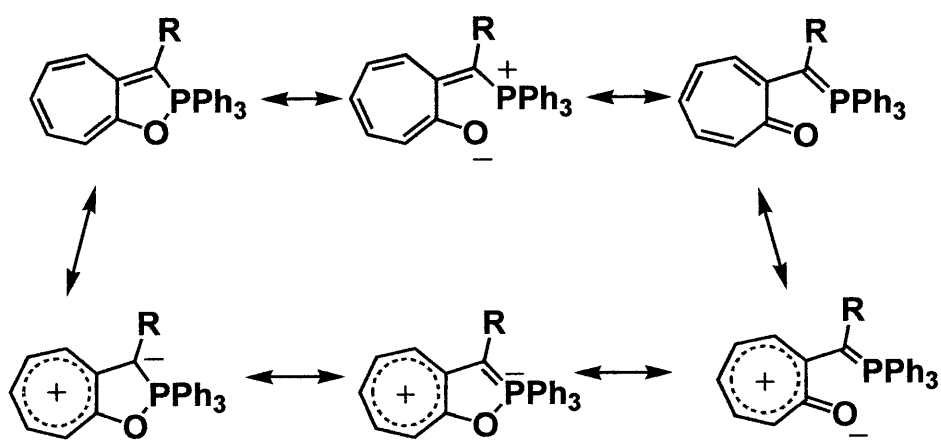


Figure 7.

この化合物のX線結晶構造解析によると、酸素-リン原子間距離は  $2.02 \text{ \AA}$  ( $R = \text{CH}_3$ )、 $2.14 \text{ \AA}$  ( $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$ )、 $2.36 \text{ \AA}$  ( $R = \text{CN}$ )となり、これらの値は、酸素-リン共有結合の  $1.79 \text{ \AA}$  と van der Waals 半径  $3.3 \text{ \AA}$  の中間の値である。<sup>31)</sup> このことは、非交互共役芳香族化合物に含リン側鎖を導入する事により、リン原子を含む新規な複素環形成へと導き得ることを示している。最近では、リン原子以外のヘテロ原子導入の報告もある (Figure 8)。<sup>32)</sup>

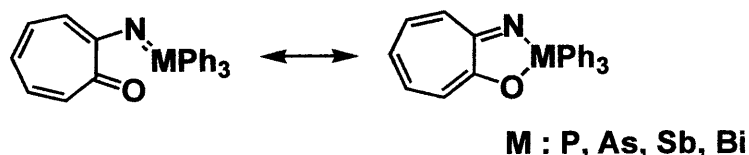


Figure 8.

そこで我々は、アザアズレン系にリン原子を含んだ置換基の導入を検討し、イミノホスホランを導入することにした。先に述べたようにイミノホスホランは aza-Wittig 反応を起こし炭素-窒素二重結合を形成するだけでなく、さらに分子内環化をすることで縮合複素環の形成をも可能とする。多くの興味にも関わらず、合成の困難さからアザアズレン系にイミノホスホランを導入し、その反応性を検討した報告は少ない<sup>33)</sup>。

近年、当研究室の田原等により、8-アミノ-1-アザアズレン誘導体にジハロトリフェニルホスホランを作用させる方法で、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体(1)の合成がなされた (Figure 9)。<sup>34)</sup>

この化合物は、X線結晶構造解析等の研究により、環窒素とイミノホスホランのリン原子間の原子間距離が 2.762 Å と短く、N-P 結合を形成していることが指摘された。このことは化合物(1)が、三環性縮合環を形成しながらも、イミノホスホランとしての性質を持つという、特徴ある性質を有していると考えられる。

しかしながら、反応性の詳細は検討されていなかった。

また、我々とは別に新田等により、2-ホスホイミノ-1-アザアズレンの合成の報告がなされたが、これについても反応の検討はほとんどされていなかった。<sup>33)</sup>

化合物(1)をはじめとする、ホスホイミノ-1-アザアズレン (別名: 1-アザアズレンニルホスホラン) の反応性を検討し、新規な複素環系を構築することは、新規なリード化合物の創製につながり、また新規な分野としてのホスホイミノ-1-アザアズレン研究の開拓は、複素環化学の発展だけでなく薬理学の発展にも寄与するものである。

本論文において、第2章では各種ホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体の合成について述べる。第3章では8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体とアルデヒド類やイソシアナート類などの様々な有機試薬との反応性に関する研究について述べる。第4章では2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体との反応へと拡張させた研究について、及び3-エチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン類を合成し、ルイス酸触媒を用いた環化反応の検討、イソシアナート類との反応による新規な縮合複素環合成の検討について述べる。第5章ではアザアズレンの構造異性体であるキノリンを用いて、ホスホイミノキノリンを合成し、その反応性を検討し、ホスホイミノ-1-アザアズレンとの差異を検討した。

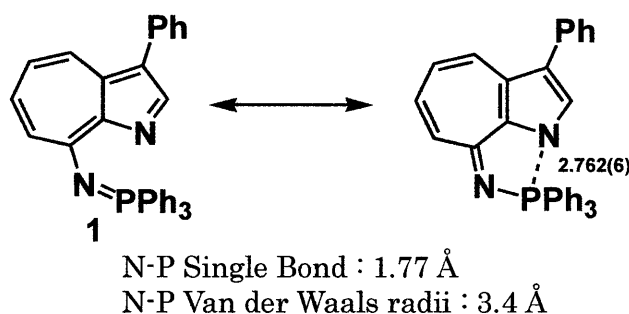


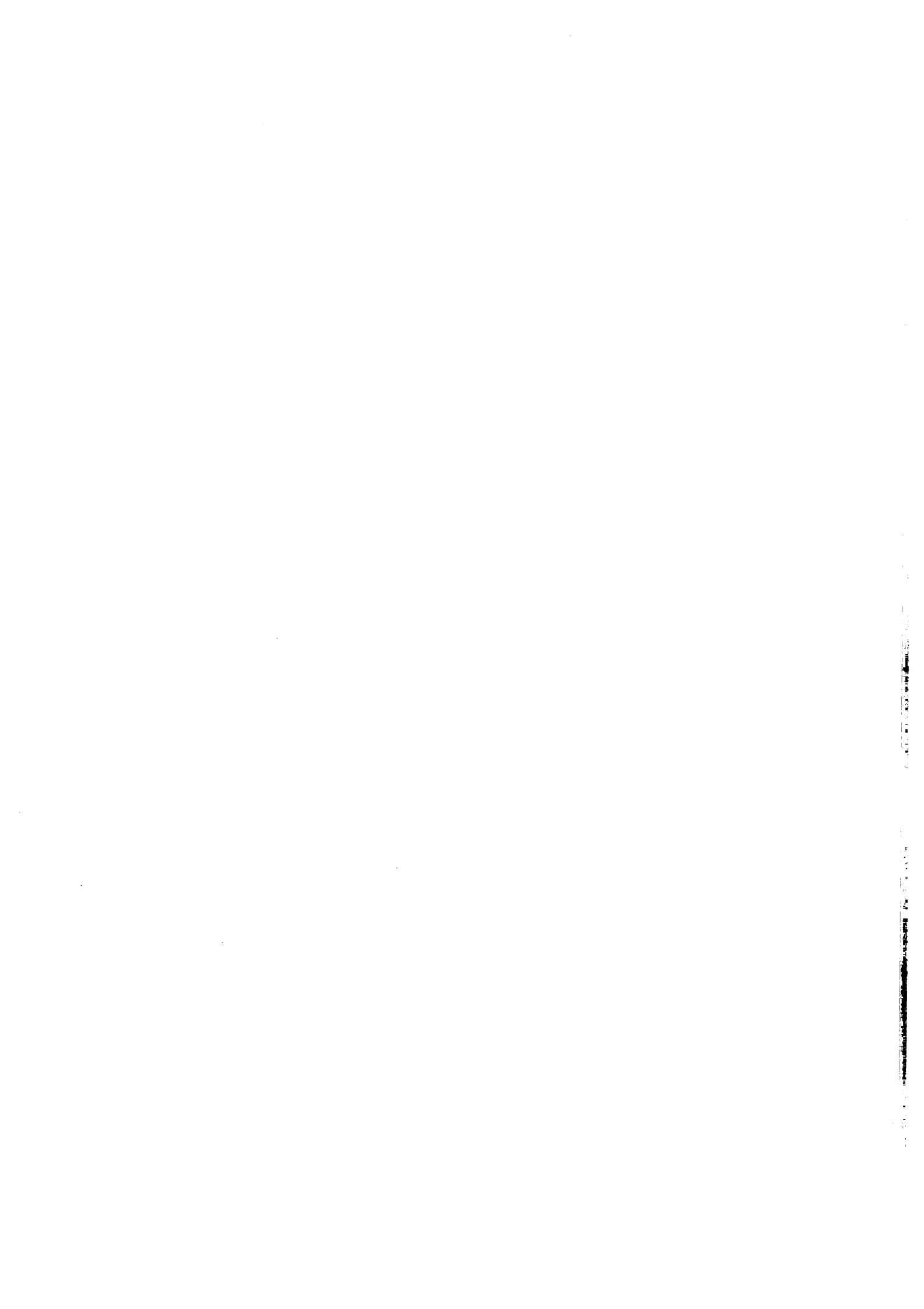
Figure 9.

## 参考文献

1. A. F. Phozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *"HETEROCYCLES IN LIFE AND SOCIETY"*, 1996.
2. R. M. Acheson, 秋葉欣哉 訳, “複素環化合物の化学”, 1980.
3. 山中宏, 日野亨, 中川昌子, 坂本尚夫, “新編 ヘテロ環化合物”, 2003.
4. 國枝武久, 永松朝文, 日比野俐, 前波勇, 村上泰興, “ヘテロ環の化学 – 医薬品の基礎 –”, 2002.
5. P. M. Dewick, 海老塚豊 訳, “Medical Natural Products”, 2002.
6. 佐野武弘, 内藤猛章, 久保孝夫, “薬品化学”, 1977.
7. 山川浩司, 金岡祐一, 岩澤義郎, “メディシナルケミストリー”, 1984.
8. 北泰行, 平岡哲夫, “創薬化学”, 2004.
9. 野崎正勝, 長瀬博, “創薬化学”, 1995.
10. A. Rahman, R. M; El Gendy, Z; Mahmoud, M. B, *Indian Journal of Chemistry, Section B*, 1990, 29B(4), 352-358.
11. 木村勝, 有機化学, 1984.
12. J. O. Morley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1989, 103.
13. N. Abe, *Trends in Heterocyclic. Chem.* 2001, 7, 25-39
14. a) H. Kon, *Sci. Repts. Tohoku Univ.*, 1954, 38, 67; b) T. Kirihara, A. Kerim, S. Ishikawa, T. Nozoe, and N. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, 66, 1229.
15. a) T. Nishiwaki, and N. Abe, *Heterocycles.*, 1981, 15, 547; b) N. Abe, *Recent Res. Devel. Org. and Bioorg. Chem*, 2001, 4, 17-48; c) M. Kimura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 1981, 39, 690.
16. M. Nagahara, J. Nakano, M. Miura, T. Nakamura, and K. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42, 2491.
17. T. Ishikawa and A. Zeimoto, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11*, 1999, 255, 746.
18. R. Somwar, S. Koterski, G. Sweency, R. Sciotti, S. Djurie, C. Berg, J. Trevillyan, P. E. Scherer, C. M. Rondinone, and A. Klip, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 50386-50395.
19. N. Abe, M. Nabeshima, H. Fujii, A. Kakehi, Y. Kageura and T. Konakahara, *Heterocycles*, 2001, 54(1), 329-339.
20. R. Alvarez-Sarandes, C. Peinador, and M. Quintela, *Tetrahedron*, 2001, 57, 5413.
21. C. Veigo, J. M. Quintela, C. Peindor, and A. Fernandez, *Heterocycles*, 2006, 68(2), 295-306.
22. D. V. Vilarelle, C. P. Veira, and J. M. Quintela, *Tetrahedron*, 2004, 60, 275-283.
23. H. Staudinger, and J. Meyer, *Helv. Chim. Acta.*, 1919, 2, 635-646.

24. O'Neill, I. A., Thompson, S., Murray, C. L., and Kalindjian, S. B., *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7787-7790.
25. Y. G. Gololobov, and L. F. Kasukin, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1353.
26. P. Molina, and M. J. Vilaplana, *Synthesis*, 1994, 1197.
27. M. Nitta, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, 1993, **9**, 87.
28. A. W. Johnson, "*Ylides and Imines of Phosphorus*", Wiley, New York, 1993.
29. T. Nozoe, R. Breslow, K. Hafner, S. Ito, and I. Murata, *TOPICS IN NON BENZENOID AROMATIC CHEMISTRY VOLUME II*, 1977, **2**, 160.
30. T. Nozoe, R. Breslow, K. Hafner, S. Ito, and I. Murata, *TOPICS IN NON BENZENOID AROMATIC CHEMISTRY VOLUME II*, 1977, **2**, 222.
31. T. Nozoe, R. Breslow, K. Hafner, S. Ito, and I. Murata, *TOPICS IN NON BENZENOID AROMATIC CHEMISTRY VOLUME II*, 1977, **2**, 223
32. a) Y. Mitsumoto, and M. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2003, **76**, 1029-1034. b) Y. Mitsumoto, and M. Nitta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2001, 1901-1907.
33. M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama, and A. Akaogi, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 831.
34. N. Abe, H. Fujii, K. Tahara, and M. Shiro, *Heterocycles*, 2001, **55**(9), 1659-1662.





## 第2章 トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体の合成

### 2-1 緒言

アザアズレン系の側鎖としてヘテロ原子を含む反応性の高い官能基を導入することは、アザアズレン骨格に大きな摂動を与え、新規な物性の発現が期待されるとともに、特異な構造を有する複素環系の構築が可能となる。

側鎖として窒素-リン二重結合を持ったホスホイミノ基を導入することができれば、三環性、四環性新規縮合複素環合成の前駆体として非常に有用である。

イミノホスホランの合成と反応に関する研究は、古く **Staudinger** によって開発され、近年 **Staudinger** 反応<sup>1-5)</sup> として多くの研究がなされるようになって、イミノホスホランは複素環化合物合成の有用な合成前駆体として使われるようになった。近年イミノホスホランの合成は **Staudinger** 反応以外の別法が開拓され、アミノ基を有する複素環に適用できるようになった。アミノアザアズレン誘導体の合成が容易にできることから、私はアザアズレンのイミノホスホランを合成することにした。

### 2-2 イミノホスホランの合成

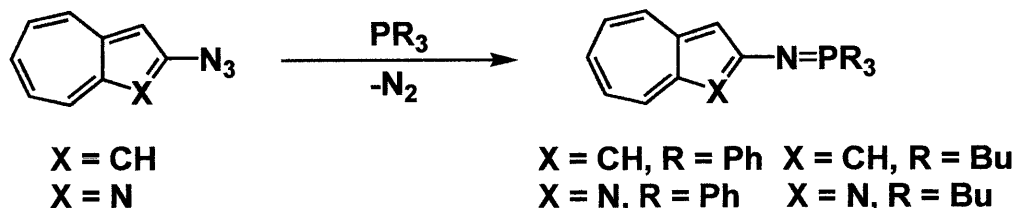
イミノホスホランの合成法には幾つか方法があるが、有用な方法は限られる。第一の方法は、**Staudinger** 反応として知られている。この方法はアリアルアジドに三配位リンを作用させる方法である (**Scheme 1**)。<sup>6)</sup>



**Scheme 1.**

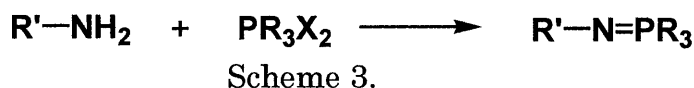
この方法は、アジド誘導体合成可能な各種複素環に適用でき有用であるが、アジド化合物の危険性と取扱いの困難さがあり、また収率面で必ずしも良好な結果を与えるとは言えない場合も多々見られる。

近年新田等により、1-アザアズレンに適用した例が報告された (**Scheme 2**)。<sup>6)</sup>

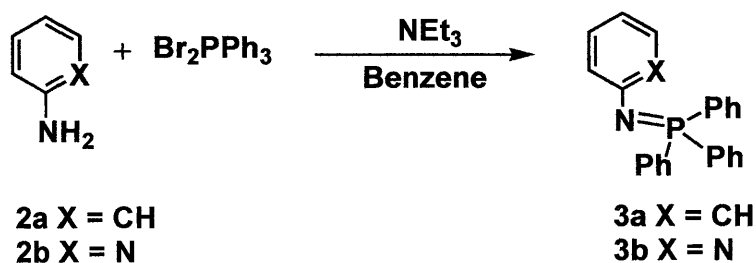


**Scheme 2.**

第二の方法は、Kirsanov 反応である。<sup>7,8)</sup> この方法は、アミンと五塩化リンまたはその誘導体を用いる方法で、アミノ誘導体への適用性が高く、操作が容易である (Scheme 3)。



この方法でのイミノホスホランの合成は容易であり、私は Scheme 4 に示す方法で再検討し、次のような結果を得た。



Scheme 4.

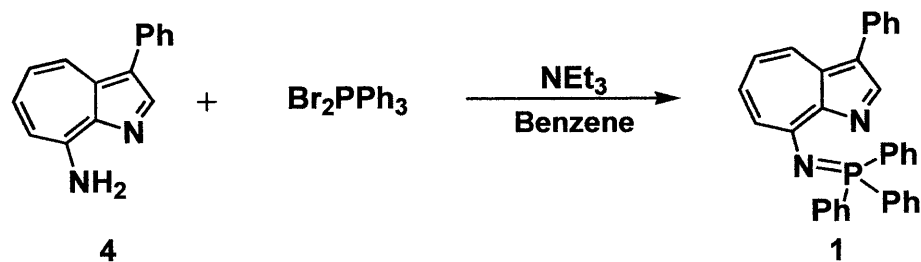
蒸留したアニリン(2a)にベンゼン中、ジブロモトリフェニルホスホランとトリエチルアミンを作用させた。室温で 24 時間攪拌し、反応溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー上では不安定で単離が困難なため、蒸留ジエチルエーテルでトリチュレーションを行い、白色粉末結晶で化合物(3a)を収率 93.0%で得た。

また、2-アミノピリジン(2b)においても同様の実験操作を行い、黄白色粉末結晶で化合物(3b)を収率 92.6%で得た。

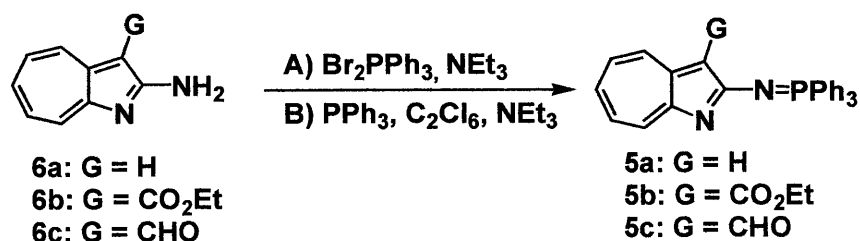
化合物(3a)及び(3b)の各種 NMR スペクトルの分析結果 (実験項を参照) は、文献のそれと一致した。<sup>9,10)</sup>

本研究室では、この合成法をアザアズレン系に適用し、ホスホイミノ-1-アザアズレンを得ることに成功している。すなわち 8-アミノ-3-フェニル-1-アザアズレン(4)にジブロモトリフェニルホスホランを作用させ、高収率で対応する 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)を得ており、2-アミノ-1-アザアズレン類(6)への適用も検討した (Scheme 5)。<sup>11)</sup>





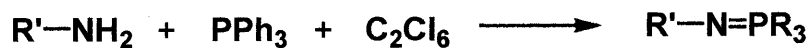
N. Abe, H. Fujii, K. Tahara, and M. Shiro, *Heterocycles*, 55 (9), 1659-1662 (2001).



Scheme 5.

タイプ A) : フレームドライをした封管でアルゴン雰囲気下、2-アミノ-1-アザズレン(6a)に、トリエチルアミンとジブロモトリフェニルホスホランを作用させ、室温で攪拌した。反応停止後、プロモ塩をろ過し取り除き、ろ液の溶媒を留去した。残渣をクロロホルム-ヘキサン系で再結晶を行ったが、結晶化できなかったため、トリエチルアミン処理をしたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで展開し、単離・精製したところ、収率 53%でオレンジ色プリズム晶(5a)を得た。

第三の合成法として Appel 法が提示され<sup>12)</sup>、近年の論文でしばしば使用されるようになった (Scheme 6)。<sup>13,14)</sup>



Scheme 6.

この方法では、アミンとトリフェニルホスフィン、及びヘキサクロロエタンを反応させ、一挙にイミノホスホランが合成される。

2-アミノ-1-アザズレン類(6)に Appel 法を適用したところ、高収率でイミノホスホラン誘導体(5)を与えることが確認できた。その方法をタイプ B)とした。

タイプ B) : フレームドライをした二口フラスコに 2-アミノ-1-アザズレン(6a)と、トリフェニルホスフィンとヘキサクロロエタン、トリエチルアミンを加え、還流攪拌を行った。反応停止後、クロロ塩をろ過し取り除き、ろ液の溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで展開し単離・精製したところ、収率 95.3%でオレンジ色プリズム晶(5a)を得た。

2-ホスホイミノ-1-アザズレン類(5)の合成において、Appel 法は Kirsanov 反応に比して、収率、試薬の操作性等に優れていることが確認された。

8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)の構造については、X線結晶構造解析や NMR スペクトルでの詳細な検討がなされているが、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン類(5)の構造についての報告はない。<sup>11)</sup>そこで、この構造の検討を行うことにした。残念ながら X線結晶構造解析に適する結晶が得られなかったため、解析は NMR スペクトルで行った。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、 $\delta$ 6.49 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J$  10.1, 9.7), 7.18 (1H, dd,  $J$  10.3, 9.6), 7.32 (1H, dd,  $J$  10.3, 9.7), 7.44-7.48 (5H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J$ 10.1), 7.75 (1H, d,  $J$ 9.6), 7.82-7.89 (6H, m)であり、これらの構造は化合物(5a)の構造を支持しており、新田等のデータ<sup>6)</sup>と一致した。また、<sup>31</sup>P NMR では  $\delta$ 19.62 にシグナルが観測され、これは窒素-リン二重結合上のリン原子と考えられる。<sup>13</sup>C NMR スペクトルでは、アザズレン環の 3 位の炭素のシグナルが  $\delta$ 106.30 ( $J_{C-3P} = 16.2$ )とダブルットピークで観測され、リン原子との遠隔カップリングが認められた。しかし、8 位及び、8a 位の炭素のシグナルは、それぞれ  $\delta$ 124.28 及び、 $\delta$ 147.58 に明確なシングレットピークとして観測され、環窒素とリン原子との間で相互作用は認められなかった。

### 2-3 結論

- 8-アミノ-1-アザズレン(4)にジブロモトリフェニルホスホランを作用させることで、対応する 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)を定量的に合成した。
- 2-アミノ-1-アザズレン(6a)にジブロモトリフェニルホスホランを作用させる方法、ヘキサクロロエタンとトリフェニルホスフィンを作用させる二種類の方法で定量的に、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(5a)が合成した。3 位にエチルエステル基、ホルミル基を有する 2-アミノ-1-アザズレン(6b, 6c)誘導体においても同様の実験操作を行い、対応するホスホイミノ誘導体(5b, 6c)の合成に成功した。

- 各種測定により、3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)は、環窒素とホスホイミノ基のリン原子との間に相互作用があることが分かった。一方、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(5a)においては、相互作用は認められなかった。

## 2-4 実験の部

実験で使用した反応溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、DMF）は蒸留したものを用いた。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 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 AVANCE400  
測定溶媒は重水素クロロホルムを用い、化学シフト値 (ppm) はテトラメチルシラン ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR) 及びトリフェニルホスフィン ( $^{31}\text{P}$  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  
Waters 社製 TMD MS 検出器 Integrity System  
アセトニトリルを測定溶媒として用いた。
- ・ 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、エタノール（市販のスペクトル測定溶媒）、クロロホルム（蒸留）を用いた。
- ・ X線結晶構造解析  
Macscience Dip3000  
Rigaku AFC-5
- ・ 元素分析  
Perkin Elmer 2400 II CHN

## ホスホイミノ化合物の合成

### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に、ジプロモトリフェニルホスホラン 3110 mg (7.37 mmol) を量り取り、そこに 8-アミノ-3-フェニル-1-アザアズレン(4) 1000 mg (4.55 mmol) を加え、ドライベンゼン 6.0 ml を入れ懸濁液を調製した。更にトリエチルアミン 3.0 ml (21.6 mmol) を加えると溶液の色がオレンジ色に変化した。24 時間室温で攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去してクロロホルム-ヘキサンより再結晶を行ったところ、収量 2010 mg、収率 92.0%でオレンジ色プリズム晶(1)が得られた。

1 : Orange prisms (from chloroform-hexane), mp 207-208 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88 (1H, dd,  $J$  10.2, 9.4), 7.19-7.23 (1H, m), 7.32-7.40 (13H, m), 7.42 (1H, dd,  $J$  10.7, 9.4), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J$  10.7), 7.82-7.88 (6H, m), 8.12 (1H, d,  $J$  10.2);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  120.95, 125.57, 128.10 (d,  $J$  12.2), 130.70 (d,  $J$  24.8), 132.53 (d,  $J$  7.7), 133.18, 135.29 (d,  $J$  4.6), 135.30, 143.50, 163.12;  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.133; UV/vis  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 203 (4.78), 229 (4.52), 256 (4.35), 268 (3.87), 319 (4.30), 412 (4.00); MS  $m/z$  (rel. intensity) 480 ( $\text{M}^+$ ), 403 ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ ), 262 ( $\text{M}^+ - \text{PPh}_3$ ); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1464 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{P}_1$ : C, 82.48; H, 5.24; N, 5.83. Found : C, 82.80; H, 5.47; N, 5.74.

### ○アリールホスホイミノ化合物(3a, 3b)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に、ジプロモトリフェニルホスホラン 1200 mg (2.85 mmol) を量り取り、そこに蒸留アニリン(2a) 0.17 ml (1.87 mmol) を加え、ドライベンゼン 10.0 ml を入れ懸濁液を調製した。更にトリエチルアミン 1.2 ml (2.46 mmol) を加えると溶液の色が白色に変化した。60 °Cのオイルバスに入れ原料が完全に消費されるまで2時間加熱攪拌した。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。そこに、蒸留ジエチルエーテル 10 ml を加えてトリチュレーションを行ったところ、収量 614.2 mg、収率 93.0%で白色粉状晶(3a)が得られた。

3a : White powders (from diethylether), mp 128.5-130 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.65 (1H, t,  $J$  7.2), 6.80 (2H, dd,  $J$  8.5, 1.0), 7.01 (2H, dt,  $J$  7.3, 1.0), 7.44-7.46 (6H, m), 7.53 (3H, dt,  $J$  7.5, 1.5), 7.73-7.78 (6H, m); MS  $m/z$  (rel. intensity) 353 ( $\text{M}^+$ ).

同様の実験手順で、2-アミノピリジン(2b)のホスホイミノ化を行った。

**3b** : White yellow powders (from diethylether), mp 139-140 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.44 (1H, ddd, *J* 6.1, 5.0, 1.0), 6.91 (1H, d, *J* 8.3), 7.31-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (6H, m), 7.49 (3H, dt, *J* 7.5, 1.5), 7.79-7.84 (7H, m); MS *m/z* (rel. intensity) 354 (M<sup>+</sup>).

#### ○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)の合成

タイプ A) : フレームドライをし、アルゴン置換した封管に、ジブロモトリフェニルホスホラン 591 mg (1.40 mmol) を量り取り、そこに 2-アミノ-1-アザアズレン(6a) 144 mg (1.00 mmol) を加え、ドライベンゼン 5.0 ml を入れ懸濁液を調製した。更にトリエチルアミン 0.3 ml (2.8 mmol) を加えると溶液の色がオレンジ色に変化した。24 時間室温で攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去してクロロホルム-ヘキサンより再結晶を行ったが、結晶化できなかつた。そこで、トリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で展開し単離・精製したところ、収量 214 mg、収率 53%でオレンジ色プリズム晶(5a)が得られた。

タイプ B) : フレームドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、2-アミノ-1-アザアズレン(6a) 144 mg (1.00 mmol) と、ドライベンゼン 10.0 ml、トリエチルアミン 1.0 ml (8.4 mmol) を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 340 mg (1.30 mmol)、ヘキサクロエタン 307 mg (1.30 mmol) を加え、還流攪拌を行った。3 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で展開し単離・精製したところ、収量 384 mg、収率 95%でオレンジ色プリズム晶(5a)が得られた。

**5a** : Orange prisms (from chloroform-hexane); mp 129-130 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.49 (1H, s), 7.09 (1H, dd *J* 10.1, 9.7), 7.18 (1H, dd, *J* 10.3, 9.6), 7.19-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, dd, *J* 10.3, 9.7), 7.44-7.48 (5H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, d, *J* 10.1), 7.75 (1H, d, *J* 9.6), 7.82-7.89 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 106.30 (d, *J* 16.2), 124.28, 125.92, 127.61, 128.08, 128.12, 128.63, 129.09, 129.62, 131.87 (d, *J* 12.3), 132.85 (d, *J* 9.9), 147.58, 158.50, 174.66 (d, *J* 1.3); <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 19.62; MS *m/z* (rel. intensity) 404 (M<sup>+</sup>), 403, 277, 262, 183; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup> 1491 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>P: C, 80.18; H, 5.23; N, 6.93. Found C, 79.55; H 5.15, ;N 6.52.

## ○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(5b)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(6b) 432 mg (2.00 mmol) と、ドライベンゼン 20.0 ml、トリエチルアミン 1.0 ml (8.4 mmol) を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 628 mg (2.60 mmol)、ヘキサクロロエタン 607 mg (2.60 mmol) を加え、還流攪拌を行った。3 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で展開し単離・精製したところ、収量 893 mg、収率 94%でオレンジ色プリズム晶(5b)が得られた。

**5b** : Yellow prisms (from hexane); mp 205.5-206.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (3H, t,  $J$ 7.1), 4.51 (2H, q,  $J$ 7.1), 7.26 (1H, like t,  $J$ 9.7), 7.40-7.50 (8H, m), 7.53 (3H, ttd,  $J$ 7.4, 2.0, 1.4), 7.73 (1H, d,  $J$ 9.9), 7.99 (6H, dddd,  $J$ 12.3, 8.5, 1.5, 1.0), 8.96 (1H, d,  $J$ 10.3);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.09, 59.81, 105.22 (d,  $J$ 20.7), 128.14, 128.43, 128.73 (d,  $J$ 24.1), 129.39, 130.39, 130.60, 132.18, 132.25, 132.28, 132.42, 133.95 (d,  $J$ 10.0), 150.01, 160.87, 166.84, 174.52 (d,  $J$ 6.9); MS  $m/z$  (rel. intensity) 476 ( $\text{M}^+$ ), 447, 403, 277, 262, 216, 183; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1658 (C=O) and 1490 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ : C, 75.62; H, 5.29; N, 5.88. Found C, 75.27; H, 5.11; N, 6.08.

## ○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン-3-カルボアルデヒド(5c)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボアルデヒド(6c) 172 mg (1.00 mmol) と、ドライベンゼン 20.0 ml、トリエチルアミン 1.0 ml (8.4 mmol) を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 340 mg (1.30 mmol)、ヘキサクロロエタン 306 mg (1.30 mmol) を加え、還流攪拌を行った。0.5 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で展開し単離・精製したところ、収量 344 mg、収率 80%でオレンジ色プリズム晶(5c)が得られた。

**5c** : Orange prisms (from dichloromethane-hexane); mp 225.0-228.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (1H, t,  $J$ 9.8), 7.45 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.8), 7.46-7.49 (6H, m), 7.51 (1H, dd,  $J$ 9.9, 9.4), 7.56 (3H, ttd,  $J$ 7.2, 2.0, 1.5), 7.79 (1H, d,  $J$ 10.0), 7.91 (6H, dddd,  $J$

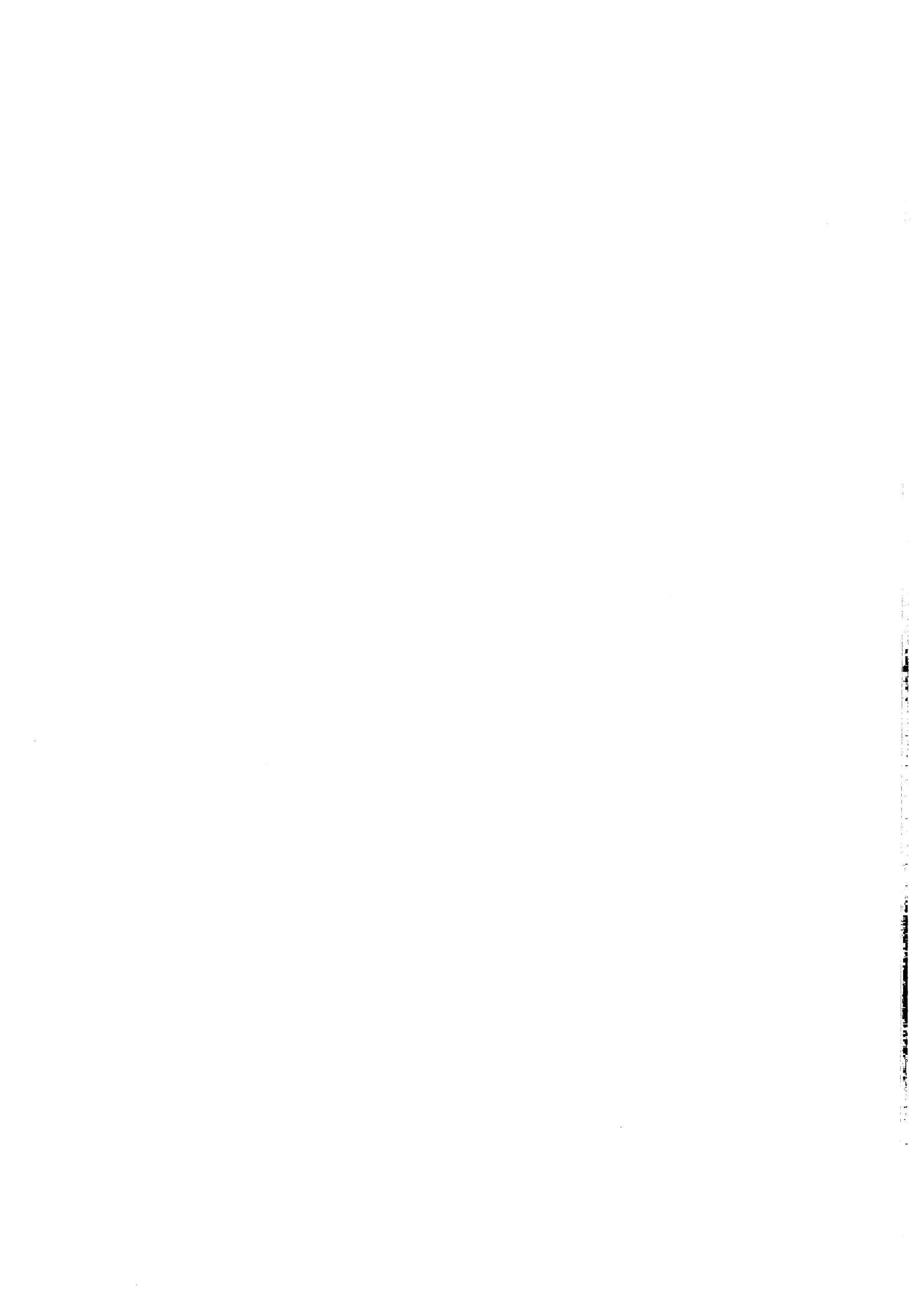
12.4, 8.5, 1.5, 1.0), 9.07 (1H, d,  $J$  9.9), 10.65 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  113.60, 113.79, 128.72, 128.86, 128.90, 129.03, 129.71, 129.86, 132.03, 132.58 (d,  $J$  2.9), 133.65, 133.75, 133.93, 134.55, 147.89, 162.99, 177.84, 177.92, 188.65; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1475 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$ : C, 77.77; H, 4.89; N, 6.48. Found C, 77.73; H, 4.70; N, 6.54.

## 参考文献

1. Yu. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, and L. F. Kasukin, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 437.
2. Yu. G. Gololobov, and L. F. Kasukin, *Tetrahedron*, 1982, **48**, 1353.
3. P. Molina, and M. J. Vilaplana, *Synthesis*, 1994, 1197.
4. M. Nitta, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, 1993, **9**, 87.
5. A. W. Johnson, "Ylides and Imine of Phosphorus", Wiley, New York, 1993.
6. M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama and, A. Akaogi, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 831.
7. A. V. Kirsanov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Kim. Nauk*, 1950, 426.
8. G. I. Derkah, E. S. Gubuitskaya, V. A. Shokol, and A. V. Kirsanov, *Zh. Obshch. Khim.*, 1962, **32**, 1201 and 1874.
9. Cheng Jinpei, Lu Yun, and Bo Zaho, *Science in China Series B Chemistry*, 1998, **42** (2), 215.
10. Xiaoling Lu, Jeffrey L. Petersen, and K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 7797-7801.
11. N. Abe, H. Fujii, K. Tahara, and M. Shiro, *Heterocycles*, 2001, **55**(9), 1659-1662.
12. R. Appel, and M. Halstenberg, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Ed. by J. I. G. Cadogan, Academic, London, 1979.
13. T. Okawa, M. Toda, S. Eguchi, and A. Kakehi, *Synthesis*, 1998, 1467.
14. T. Okawa, M. Kawase, and S. Eguchi, *Synthesis*, 1998, 1185.







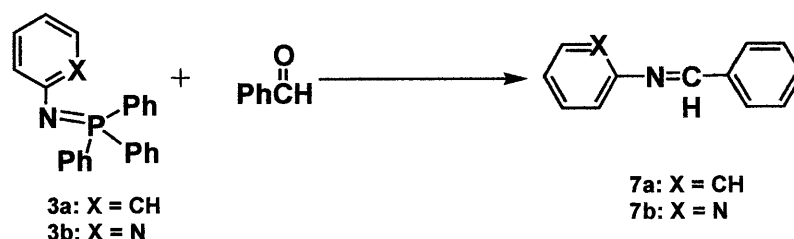
### 第3章 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレンの反応に関する研究

#### 3-1 アルデヒド類との反応

イミノホスホランは、アルデヒド類との反応によりシッフ塩基を与えるこの反応は、aza-Wittig 反応として良く知られている。Aza-Wittig 反応を行う際に、近接する位置に適切な官能基やヘテロ原子が存在すると環化が起き、炭素-窒素二重結合を含む、含窒素複素環化合物が形成される。ホスホイミノ-1-アザアズレン系との反応性の検討に先立ち、近接する位置にヘテロ原子を持たない化合物(3a)と、窒素を有する化合物(3b)を合成し、アルデヒド類との反応を行った (Scheme 7)。単純な反応ではあるが、報告例はない。

アルゴン雰囲気下、フレイムドライをした封管に化合物(3a)と、等量のベンズアルデヒドを加え脱気し、原料である化合物(3a)のスポットが薄層上で消失するまで、減圧下 125 °C のオイルバスで加熱攪拌したところ、無色油状物として化合物(7a)を収率 64.7% で得た。

また、環内に窒素をもつホスホイミノ化合物として、2-トリフェニルホスホイミノピリジン(3b)とベンズアルデヒドとの反応では、黄色油状物として化合物(7b)が収率 54.9% で得られた。

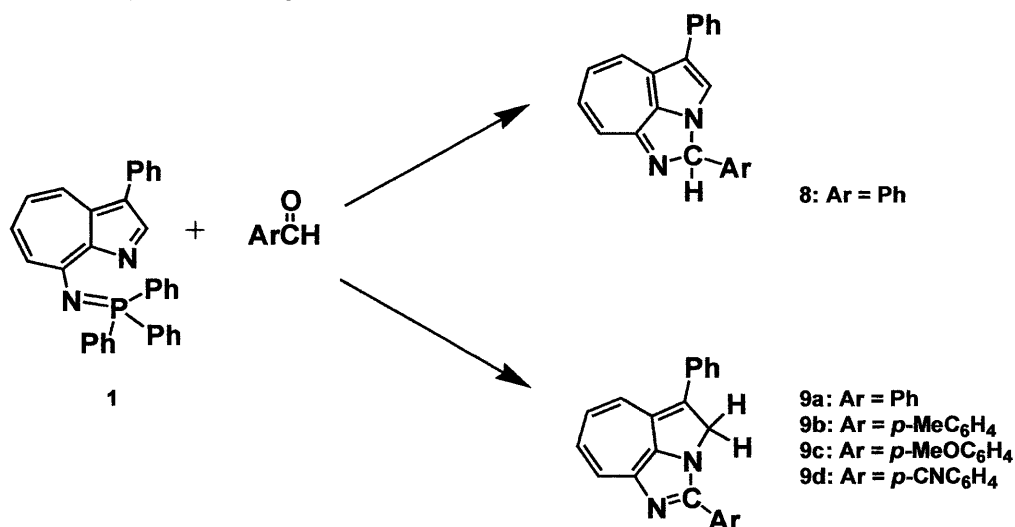


Scheme 7.

化合物(7a, 7b)は、文献既知の物質 (7a: *N*-benzylideneaniline, 7b: *N*-(phenylmethylene)-2-pyridinamine) に各種 NMR スペクトルの解析結果が一致した。<sup>1)</sup> また MS、IR スペクトルの測定結果もそれを支持している。これらの結果から、化合物(3a, 3b)のような単純な系では典型的な aza-Wittig 反応の生起のみが認められ、環化反応は起きないことが確認された。

一方アザアズレン系において田原等により、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とベンズアルデヒドとの反応が検討され、aza-Wittig 反応後環化した化合物が得られると簡略に報告されたが、詳細については不明であり、生成物の構造に一部疑

問が残っていた (Scheme 8)。<sup>2)</sup>



Scheme 8.

そこでこの反応について詳細に検討を行い、構造についても再検討することにした。

カルボニル化合物として、ジエチルケトンを用いて反応を行ったが反応は全く進行しなかった。ケトン類では反応性が低いことから、より反応性の高いアルデヒド類との反応を検討した。

まず最も簡単なアルデヒド類として、パラホルムアルデヒドとの反応を行った。130 °C で 168 時間加熱還流したが反応は全く進行しなかった (Entry 1)。次に、アセトアルデヒドを 125 °C で 300 時間加熱攪拌したが反応は複雑な混合物を与え、明確な生成物の単離には至らなかった (Entry 2)。

反応性は低下するものの、アリールアルデヒド類を用いると、立体効果や芳香環の共役により生成物が安定化され、単離が可能となると考え、次にアリールアルデヒド類との反応を検討した。

8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザベンゼン(**1**)に、ベンズアルデヒドを加え室温で 90 時間攪拌を行ったが反応は進行しなかった (Entry 3)。溶媒をトルエンにし、反応温度を 110 °C に昇温し、137 時間還流攪拌を行ったところ、赤色油状物として環化体(**9a**)が収率 10% で得られた (Entry 4)。このとき、原料(**1**)が 78% 回収された。高温条件がより反応を促進させると考え、溶媒をキシレンに変更し反応温度を 125 °C に昇温し、200 時間加熱還流を行うと、環化体の収率は向上した (Entry 5)。しかし、より高温条件下では、反応は複雑になり環化体を得ることはできなかった (Entry 6)。

次にルイス酸触媒を加えることで、カルボニル炭素のカチオン性を高めると、反応が促進されると考え、触媒を添加して反応の効果を検討した。まず塩化亜鉛を使用したのが、収率の向上は見られなかった (Entry 7)。触媒としてイッテリビウムトリフラートをを用いると反応は促進されるが、反応は複雑になり明確な生成物の単離はできなかった (Entry 8)。触媒として酢酸パラジウムを使用したとき、収率が格段に向上した (Entry 9)。

同様の実験手順で、各種アリアルアルデヒド類との反応を行った。

電子供与性基を置換基として有する、*p*-トルアルデヒドとの反応では、ベンズアルデヒドとの反応と同様の結果となり、環化体(9b)が得られた (Entry 11)。酢酸パラジウムをルイス酸触媒として加えると、収率は若干ながら向上した (Entry 12)。しかし、同様に電子供与性基を置換基として有する、*p*-アニスアルデヒドとの反応では収率は低下した (Entry 13)。ルイス酸触媒を使用するとさらに収率は低下した (Entry 14)。これらのことから、より強い電子供与性基は反応を抑制すると考えられる。

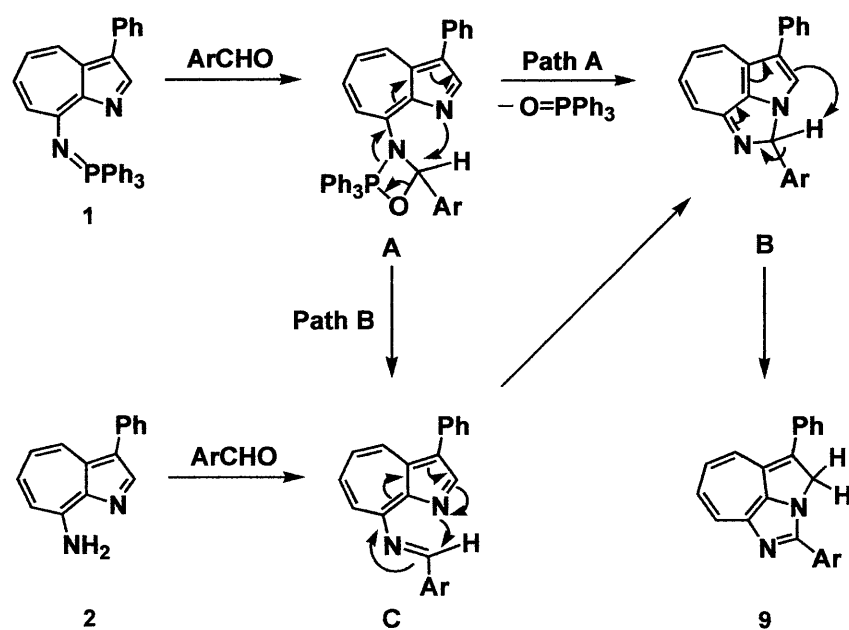
一方で、電子求引性基を置換基として有する、*p*-シアノベンズアルデヒドとの反応では、反応が促進された (Entry 15, 16)。反応時間が長くなると、収率は低下した (Entry 17)。ルイス酸触媒も反応を複雑にし、環化体を得ることはできなかった (Entry 18)。

化合物(8a-d)は、X線結晶構造解析に適する結晶が得られなかったため、構造確認のために NMR スペクトルを詳細に検討した。化合物(8a-d)は <sup>1</sup>H NMR スペクトルで 2H 分のシングレットのシグナルが、それぞれ  $\delta$  5.28, 5.26, 5.27, 5.35 に観測された。ベンゼン環のパラ位にシアノ基を持つ化合物(8d)以外は、同じ位置にシグナルが現れ、パラ置換基の影響を受けていない。パラ位の影響は、シアノ基がベンゼン環の電子密度を大きく変え、その結果現れる磁気異方性のためと考えられる。

<sup>13</sup>C NMR スペクトルにおいては、それぞれ  $\delta$  56.45, 56.40, 55.40, 57.07 にシグナルが観測され、やはりパラ置換基の影響はほとんどない。これらの結果は環化体の構造が 8 でなく、水素が転位した 9であることを示している。

以上のことから、反応機構を Scheme 9 と考えた。

典型的な aza-Wittig 反応が起こり、オキサザホスフェタン中間体(A)が生成する。その後の反応には以下の二つの経路が考えられる。



**Path A)** : 中間体(A)から、環化反応と脱離が同時に起こり環化中間体(B)を与え、その後水素転位が起こり化合物(9)を与える。

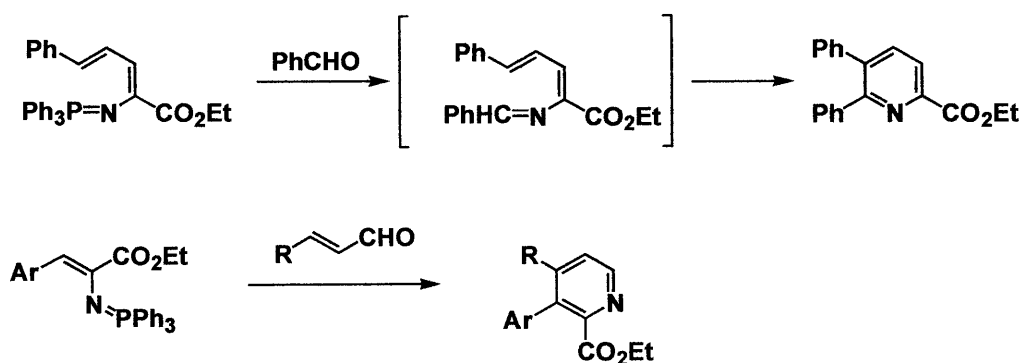
**Path B)** : 一方、シッフ塩基中間体(C)を経由し、化合物(9)を与える。

どちらの経路で優先的に反応が進行しているかを解明するために、アミノ誘導体(2)とベンズアルデヒドとの反応により、シッフ塩基体(C)を経由する反応経路を検討した。

8-アミノ-1-アザアズレン誘導体(2)とベンズアルデヒドの混合物をキシレン溶媒中、125 °Cで加熱攪拌を行ったところ、27%と同程度の収率で環化体(9)が得られた。しかしながら、反応初期に薄層上にシッフ塩基(C)と思われるスポットが確認されたが、化合物(1)とベンズアルデヒドの反応中ではそのようなスポットは確認されなかった。1位の窒素原子のシッフ塩基(C)への求核反応が速いため、シッフ塩基体(C)の単離はできなかったと考えられる。

これらの結果から Path A の経路で進行しているものの、協奏的に反応は進行すると考えられる。

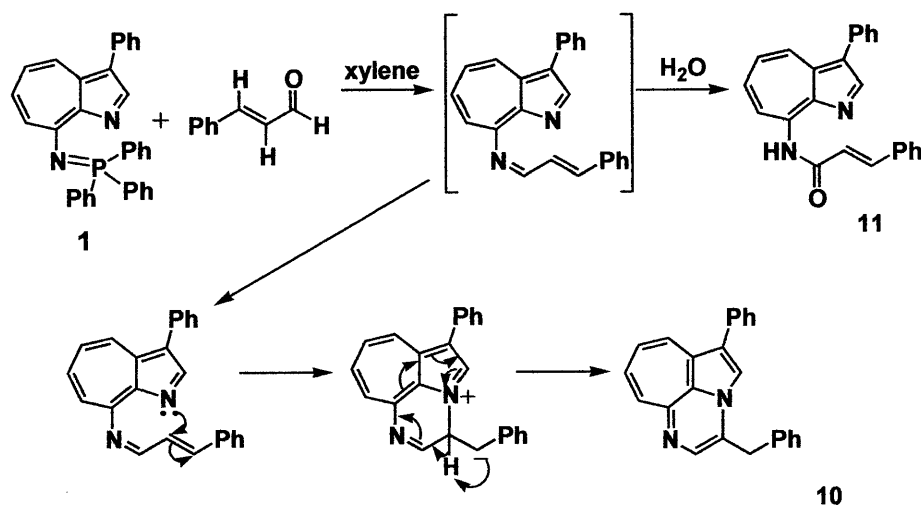
先にも述べたが、イミノホスホランは適当な位置に反応可能な官能基があると、aza-Wittig 反応に続く反応 (Tandem reaction) が起こりうる。官能基がオレフィンの場合には、Tandem aza-Wittig / electrocyclic ring closure が起きる、ピリドアニユレーションの報告がなされている (Scheme 10)。<sup>3-6)</sup>



J. Barluengu, M. Ferrero, and F. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 2193, (1990).

Scheme 10.

8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とベンズアルデヒドとの反応では、アザアズレンの窒素が環化反応に関与していたが、共役アルデヒド類を用いるとベンズアルデヒドとは異なった型の Tandem 反応が起こることが期待される。そこで化合物(1)と  $\alpha,\beta$ -共役アルデヒド類との反応を検討した。



Scheme 11.

クロトンアルデヒドとは反応は進行しなかった (Entry 19)。しかし *trans*-シナムアルデヒドとは、Scheme 11 に示されるように反応が進行し、赤色油状物(10)を収率 4%で、黄色油状物(11)を収率 13%で得た (Entry 20, Scheme 11)。反応時間を長くすると、化合物(10)の収率は僅かに向上したが、化合物(11)は生成しなかった (Entry 21)。化合物(11)は、反応初期に生成した Schiff 塩基が、work-up 中に加水分解と酸化を受けることで生成したと考えられる。この結果は、化合物(1)とアリアルアルデヒド類との反応においても Schiff 塩基体が生成していることを示すものである。

化合物(10)の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおいて、 $\delta 5.21$  に 2H 分のメチレン水素のシングレットピークと、H-2、H-4 に相当するシングレットピークが  $\delta 6.98$ 、 $6.99$  に観測されたことから、構造を推定した。

化合物(11)の構造は、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおいて、トランス型のビニル水素が  $\delta 6.92$  (d,  $J$  15.5),  $7.90$  (d,  $J$  15.5) に観測され、IR において、 $3292$  (N-H)、 $1692$  (C=O)、 $1625$  (C=C) の共役アミドの吸収が観測されたことから、決定した。

この反応においては、ピリドアニュレーション型の反応が進行すると、七員環を形成するため起こりにくく、有利な六員環を形成したものと考えられる。

Table 1. Reactions of 1 with aldehydes.

Entry	Aldehydes	Conditions			Products (Yield / %)
		Catalyst	Temp/°C	Time/h	
1	HCHO	—	130	168	No reaction
2	CH <sub>3</sub> CHO	—	125	300	Complex mixture
3	PhCHO	—	35	90	No reaction
4	PhCHO	—	110	137	9a (10) 1 (78)
5	PhCHO	—	125	200	9a (27) 1 (10)
6	PhCHO	—	175	24	Complex mixture, 1 (28)
7	PhCHO	ZnCl <sub>2</sub>	125	200	9a (23.5) 1 (14)
8	PhCHO	Yb(OTf) <sub>3</sub>	125	24	Complex mixture
9	PhCHO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	200	9a (61)
10	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	—	120	21	9b (trace) 1 (83)
11	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	—	125	200	9b (26) 1 (36)
12	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	200	9b (39) 1 (10)
13	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	—	125	200	9c (15)
14	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	200	9c (7.5)
15	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	120	17	9d (24)
16	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	20	9d (27)
17	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	200	9d (6)
18	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	24	Complex mixture, 1 (12)
19	crotonaldehyde	—	120	200	No reaction, 1 (83)
20	<i>trans</i> -cinnamaldehyde	—	120	21	10 (4) 11 (13) 1 (35)
21	<i>trans</i> -cinnamaldehyde	—	125	200	10 (7) 1 (15)

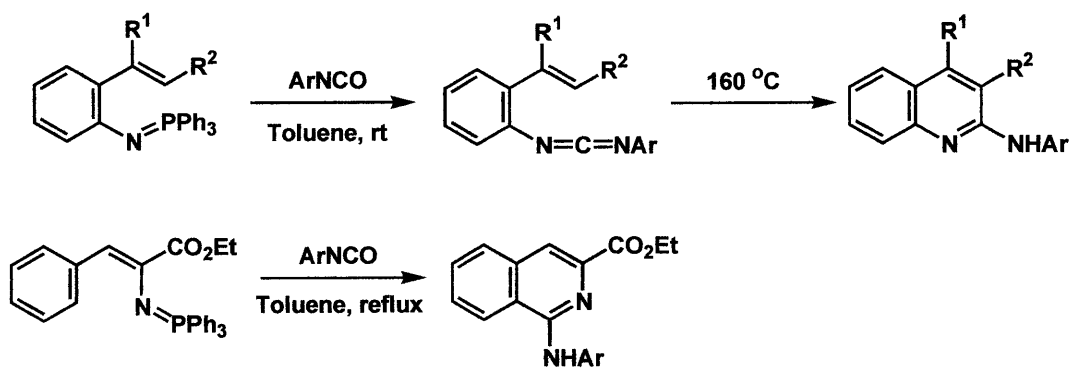


### 3-2 ヘテロクムレン類との反応

前節で、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とアルデヒド類による Tandem aza-Wittig / cyclization は、新規な三環性の縮合複素環の形成に有用なことが確認された。分子内に求核試薬となりうる部分を持つイミノホスホランの aza-Wittig 反応の相手として、イソシアナート類や二硫化炭素などのヘテロクムレン類を用いると、新たに生成するヘテロクムレン類の中心炭素への分子内求核付加反応による環化

(Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated annulation) が起きる。前節で見たように、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)の1位の窒素が求核的に反応することが確認されたので、ヘテロクムレン類との反応ではさらに容易な新規縮合環系の形成が期待できる。

Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated annulation については、多くの反応に関する研究が行われており様々な報告がなされている。<sup>7-11)</sup> 例えば、*o*-アミノスチレンのホスホイミノ化合物にイソシアナート類を作用させるとカルボジイミド体が形成され、加熱することでキノリン骨格を与える。 $\beta$ -アリーールビニルイミノホスホラン誘導体にイソシアナート類を作用させると、イソキノリン骨格を形成することができるなど、縮合複素環合成に適している (Scheme 12)。

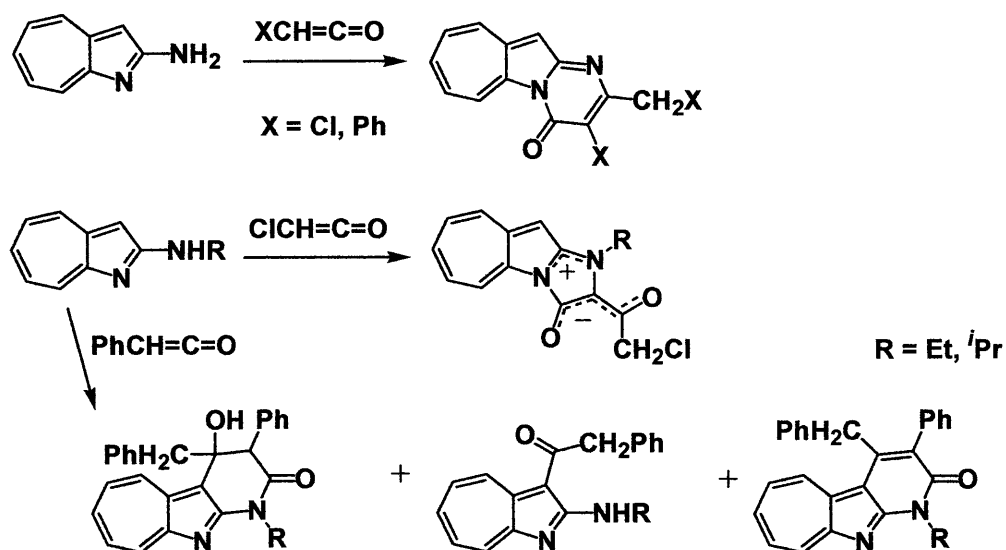


P. Molina, M. Alajarin, and A. Vidal, *J. Org. Chem.*, 55, 6140 (1990).

Scheme 12.

一方1-アザアズレン類は、序論で述べたように分極が大きく、1位窒素が活性なことから双極性付加環化反応を生じやすく、縮合複素環形成に有用なことが知られる。1-アザアズレン誘導体とヘテロクムレン類との付加環化反応についてもいくつかの報告がある。

1-アザアズレン誘導体とケテン類の反応は2位の置換基により、その反応様式が大きく変わることが報告されている。2-アミノ-1-アザアズレンとクロロケテンもしくはフェニルケテンとの反応では、三環性付加環化物が得られている。<sup>12)</sup> 2-アルキルアミノ-1-アザアズレンとクロロケテンの反応ではメソイオニックな化合物が生成し、フェニルケテンとの反応では、2種類の付加環化体が生成している (Scheme 13)。<sup>12)</sup>

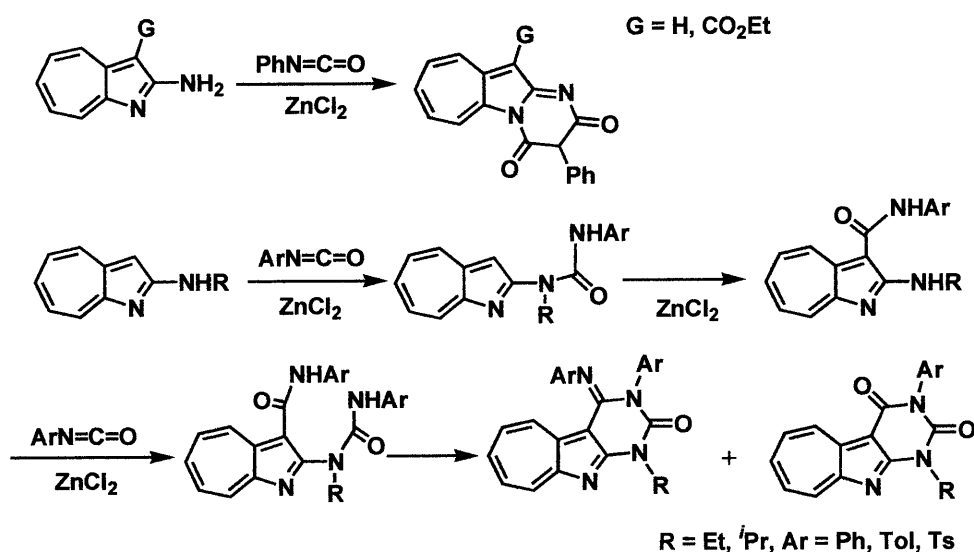


N. Abe, I. Osaki, S. Kojima, H. Matsuda, Y. Sugihara, and A. Kakehi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2351 (1996).

Scheme 13.

1-アザアズレン誘導体とイソシアナート類との反応についても多様な反応が起きることが知られている。2-アミノ-1-アザアズレンとフェニルイソシアナートの塩化亜鉛存在下での反応では、ウラシル骨格を縮合した生成物が得られている。<sup>13)</sup>

2-アルキルアミノ-1-アザアズレンとの塩化亜鉛存在下での反応では、aza-Fries型転位反応を経由し、アザアズレンの2,3位に縮環した二種類の付加環化体が生成している (Scheme 14)。<sup>13)</sup>

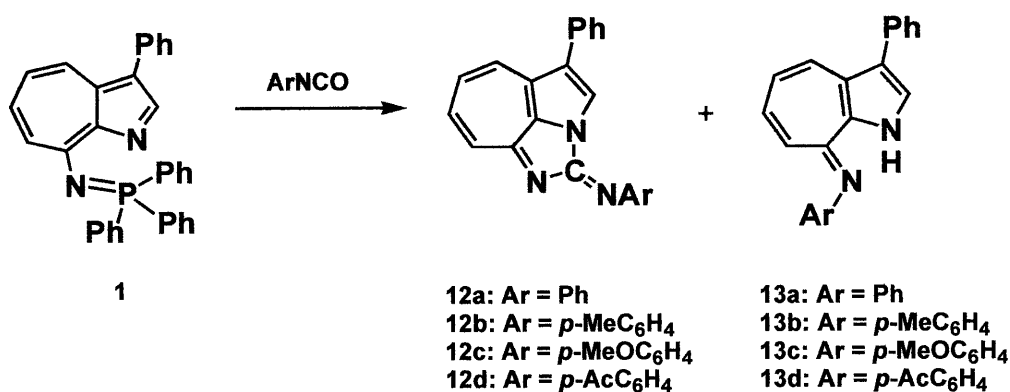


N. Abe, H. Matsuda, Y. Sugihara, and A. Kakehi, *J. Heterocycl. Chem.*, 33, 1323 (1996).

Scheme 14.

1-アザアズレンの特性と、前節で述べた 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)が Tandem 型の反応を行うことを考慮すると、ヘテロクムレン類との反応は Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated annulation により、新規縮合環を形成できるものと考えられる。

まず、化合物(1)とアリアルイソシアナート類との反応を行ったところ、環化体(12)と窒素にアリアル基が導入された化合物(13)が生成した (Scheme 15)。結果を Table 2 に示した。



Scheme 15.

8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)に、フェニルイソシアナートを加え室温で 24 時間攪拌を行うと、赤色針状晶として、2-phenylimino-4-phenyl-2,2a-dihydro-diaza-cyclopent[cd]azulene(12a)が収率 46%で得られた (Entry 1)。原料(1)の回収が 14%あったため、反応温度を 80 °Cに昇温し、46 時間加熱攪拌を行うと化合物(12a, 56%)とともに、黄色針状晶として 8-phenylimino-1,8-dihydro-1-azaazulen(13a)が収率 6%で得られた (Entry 2)。化合物(13a)は反応温度をより昇温させることでその収率が上昇する傾向がある (Entry 3, 4)。また高温での長時間の反応は収率が低下する (Entry 5)。

1-アザアズレン系とヘテロクムレン類との反応において、触媒として塩化亜鉛を用いると容易に環化体を形成し、収率が向上することが知られている。そこで、この反応系に塩化亜鉛を触媒として添加した。室温での反応で、環化体化合物(12a)の収率は向上したものの、高温条件下では大きな変化は見られなかった (Entry 6, 7)。

同様の実験手順で、各種アリールイソシアナート類との反応を行い、環化体(12b-d)と化合物(13b-d)を得た (Entry 8-12)。アリールイソシアナート類の置換基効果の検討により、電子求引性基は反応をより促進させることを見出した (Entry 12)。

フェニルイソチオシアナートとの反応では、環化体(12a)のみが好い収率で得られた (Entry 13)。

Table 2. Reactions of 1 with aryl isocyanates and phenyl isothiocyanate.

Entry	Isocyanates	Conditions			Products (Yield / %)		
		Catalyst	Temp/°C	Time/h			
1	PhNCO	—	rt	24	12a (46)	1 (14)	
2	PhNCO	—	80	46	12a (56)	13a (6)	1 (10.5)
3	PhNCO	—	125	200	12a (43)	13a (15)	1 (18)
4	PhNCO	—	180	20	12a (57)	13a (20.5)	
5	PhNCO	—	180	120	12a (44)	13a (2)	
6	PhNCO	ZnCl <sub>2</sub>	rt	24	12a (61)	1 (33)	
7	PhNCO	ZnCl <sub>2</sub>	180	20	12a (52)	13a (7)	1 (7)
8	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	200	12b (29)	13b (13)	1 (14)
9	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	180	20	12b (60)	13b (11)	
10	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	180	24	12c (50)	13c (9)	1 (14)
11	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	180	10	12d (57)	13d (3.5)	1 (22.5)
12	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	180	20	12d (93)	13d (5)	
13	PhNCS	—	180	20	12a (63)	1 (14)	

化合物(12a-d)の構造は、各種スペクトルデータの解析及び元素分析から推定した。化合物(12a-d)の IR スペクトルには、2280~2000  $\text{cm}^{-1}$ にクムレン型二重結合特有の吸収が観測されないことから、カルボジイミド構造をとっておらず、環化体であると推定した。これらの  $^1\text{H}$  NMR スペクトルでは、芳香族領域にベンゼン環のプロトンシグナル以外に、4H 分の七員環部のプロトンシグナルが観測され、そのカップリング定数が  $J = 11.3\text{-}11.9$  Hz と  $J = 8.3\text{-}8.9$  Hz と大きく差があり、結合交替が認められた。

化合物(12b)については、X 線結晶構造解析により、その構造が確認された (Figure 10)。

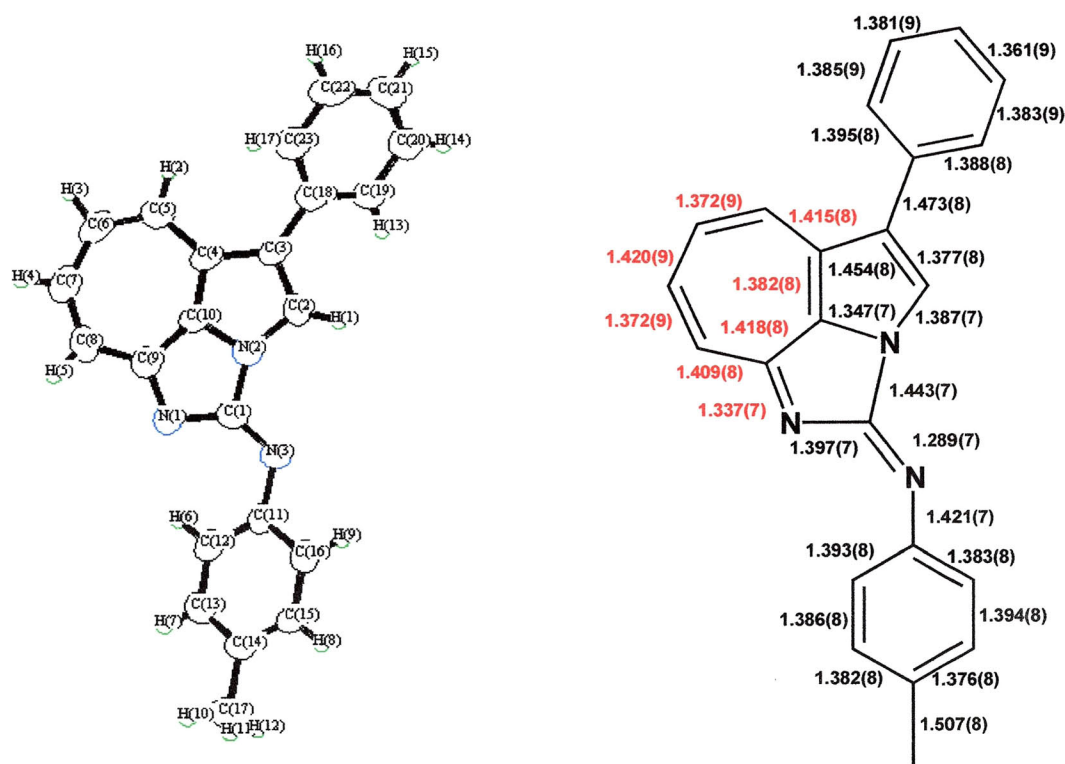
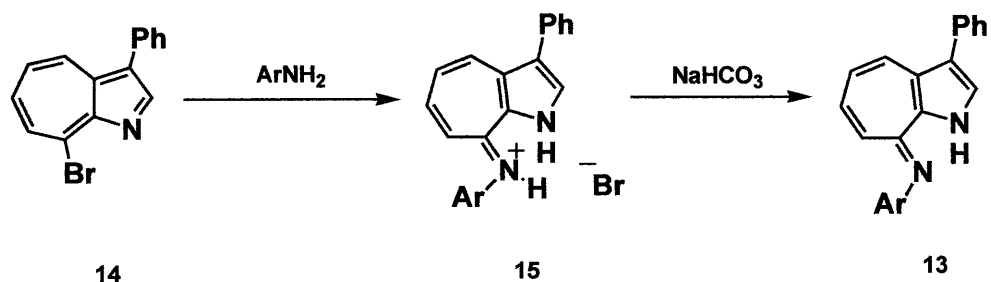


Figure 10. ORTEP<sup>14</sup> drawing of 12b with thermal ellipsoids (50% probability).

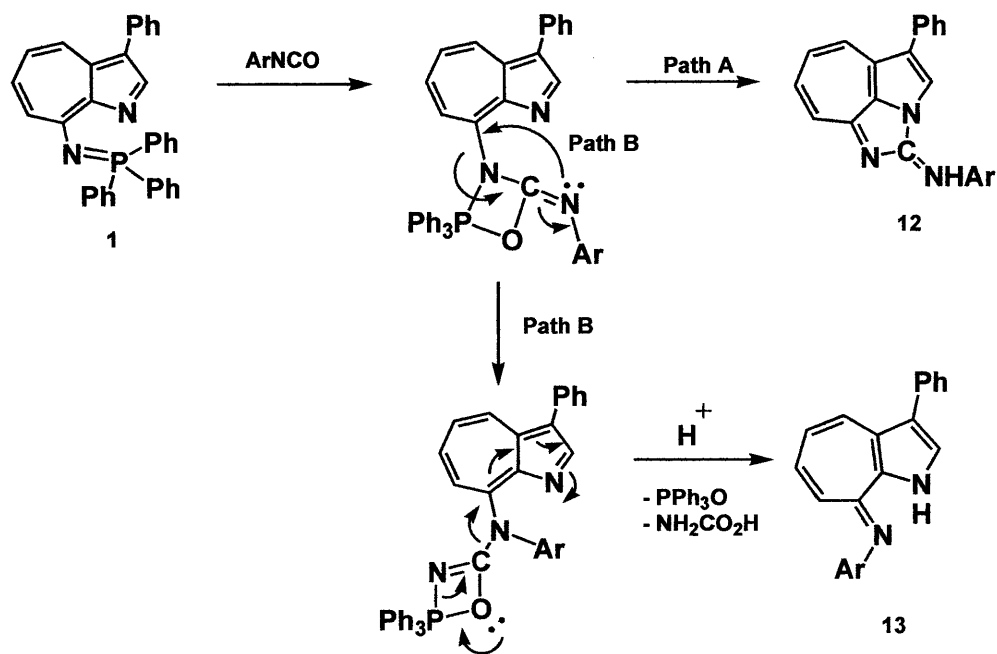
結合距離を見ると明確な結合交替を示しており、この分子が共役 8-アザヘプタフルベン型構造をとることが確認された。この事実は、先の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル解析の結果と一致している。

化合物(13a) は各種スペクトル及び、元素分析からその構造が推定され、文献既知の化合物と一致した。<sup>15</sup> 化合物(13b-d)についても、8-ブロモ-1-アザアズレン(14)とアリアルアミン ( $\text{Ar} = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-AcC}_6\text{H}_4$ ) との反応により別途合成し、その構造を確認した。この合成の際、中間体として臭化水素酸塩(15)が得られ、臭化水素酸塩を炭酸水素ナトリウムで中和して定量的に化合物(13)が単離された (Scheme 16)。



Scheme 16.

化合物(13)の生成する反応機構を解明するため、以下の検討を行った。化合物(12)を中間体として二次反応を起こす可能性が考えられたので、まず化合物(12)からの熱分解を検討した。封管中化合物(12a)のキシレン溶液を 180 °C のオイルバスで 60 時間還流撹拌した。しかし、薄層上でも化合物(13a)の生成は確認されず、86.7%の原料(12a)が回収された。次に、化合物(12a)に *p*-トルイソシアナートを加え、キシレン溶媒中 180 °C のオイルバスで 20 時間還流撹拌を行ったが原料(12a)が回収され、交差型生成物は得られなかった。これらの結果から化合物(13)は、化合物(12)を経由して生成するのではなく、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とアリールイソシアナート類との反応により生成するとみなされ、以下の反応機構を推察した (Scheme 17)。

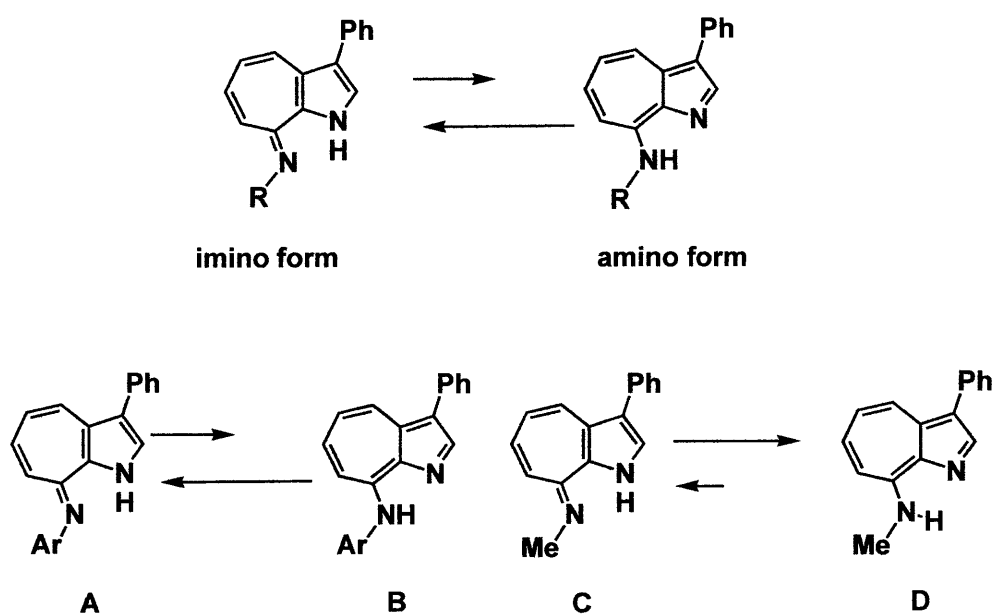


Scheme 17.

ホスホイミノ基とアリールイソシアナート類の間で、典型的な *aza-Wittig* 反応が起こり、続いてアザアズレン環との間で電子環状化反応が起こると化合物(12)が生成する (**Path A**)。一方で、**Path B** に示したような熱に起因する転移反応が起こり、続いてトリフェニルホスフィンオキシドとカルバミン酸の脱離が起きると、化合物(13)が生成する。

化合物(13)に見られるような、1-アザアズレンの 8-アミノ誘導体はイミノ型とアミノ型の互変異性をとると考えられる (**Scheme 18**)。先に山根等により、スペクトルデータの検討から、アミノ型よりもイミノ型の構造がより優先されることが報告された。<sup>15)</sup> その後、当研究室で武田等により X 線結晶構造解析の結果から、8-メチルアミノ-3-フェニル-1-アザアズレン(D)はアミノ型構造をとることが示された。<sup>16)</sup>

この二つの報告の差異が結晶構造と溶液中での安定性の違いによるものなのか、置換基の違いによるものなのかを検討するために、化合物(13b)の X 線結晶構造解析を行うとともに、化合物(13b)と 8-メチル-3-フェニル-1-アザアズレンについて分子軌道計算を行った。



Scheme 18.

X線結晶構造解析の結果は、化合物(13b)がイミノ型構造をとることを示した (Figure 11)。分子軌道計算の結果も示した (Scheme 19)。

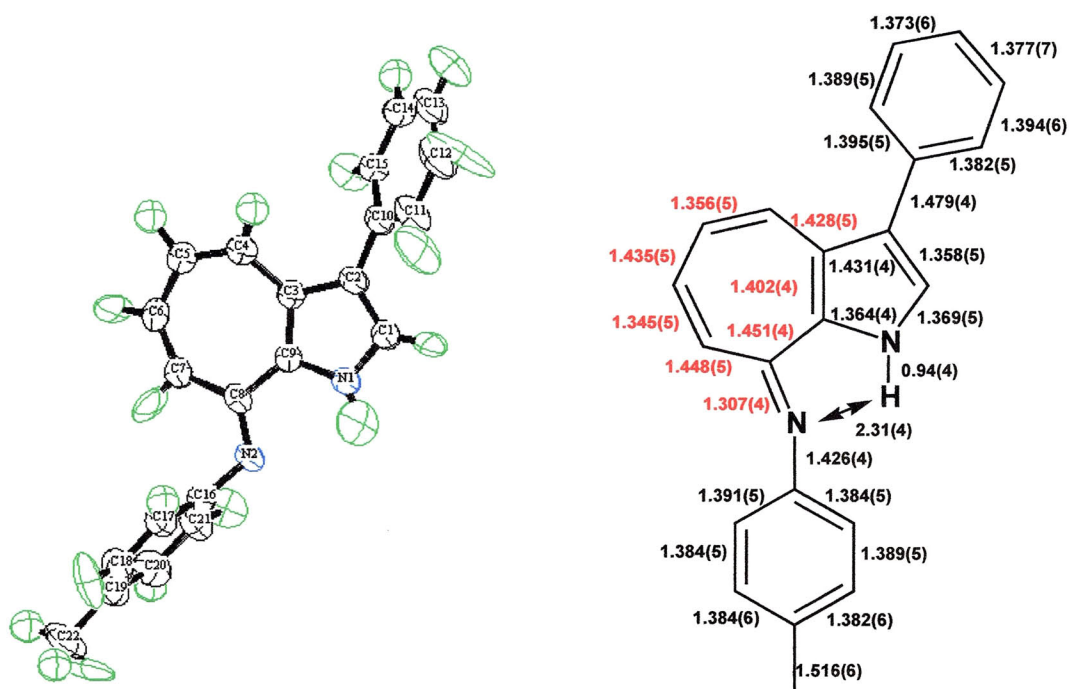
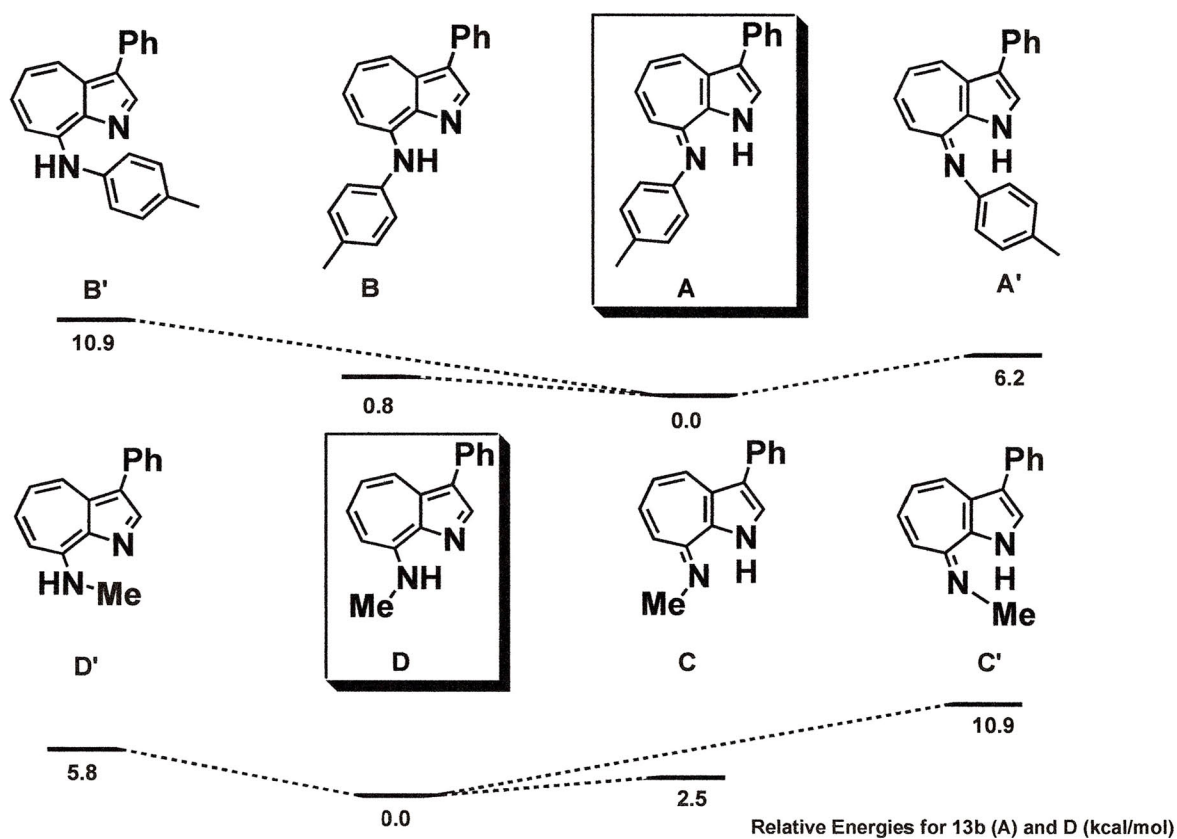


Figure 11. ORTEP drawing<sup>14</sup>) of 13b with thermal ellipsoids (50% probability).



Scheme 19.



Gaussian '03 (RHF/6-31G\*)を用いた計算により、化合物(13b)のアミノ型構造(A, Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)は、イミノ型構造(B)に比べ 0.8 kcal/mol 不安定であった。一方、8-メチルアミノ-1-アザアズレン誘導体のアミノ型構造(D)は、イミノ型構造(C)に比べ 2.5 kcal/mol 安定であった。この両者の違いは、アリール基はイミノ型構造では、イミノ基上の非共有電子対と共役可能となって、アザヘプタフルベン構造を安定化させる。しかし、電子供与性基のメチル基は、アザヘプタフルベン構造を不安定化させるため、アミノ型構造を優先的にとるためと考えられる。

化合物(12)を合成した際に得られる中間体の臭化水素酸塩(15)の構造についても興味を持たれるところである。化合物(15b)の <sup>1</sup>H NMR スペクトルでは、 $\delta$ 11.96 と 14.58 に極度に低磁場に 2 本の N-H のシングレットピークが観測された。七員環プロトンのシグナルは化合物(13b)よりも低磁場に現れるが、その結合定数は  $J = 8.4\sim 11.7$  Hz で結合交替が認められる。これらのことから化合物(15b)は、ピロトロポニンイミニウム環として存在していると考えられた。X 線結晶構造解析の結果を Figure 12 に示す。この結果はスペクトルデータの考察と一致している。興味あることに窒素上のアリール基がピロトロポニンイミニウム骨格と共平面をとり、化合物(13b)とは異なり、アリール基がイミニウム部分と共役していることが示された。

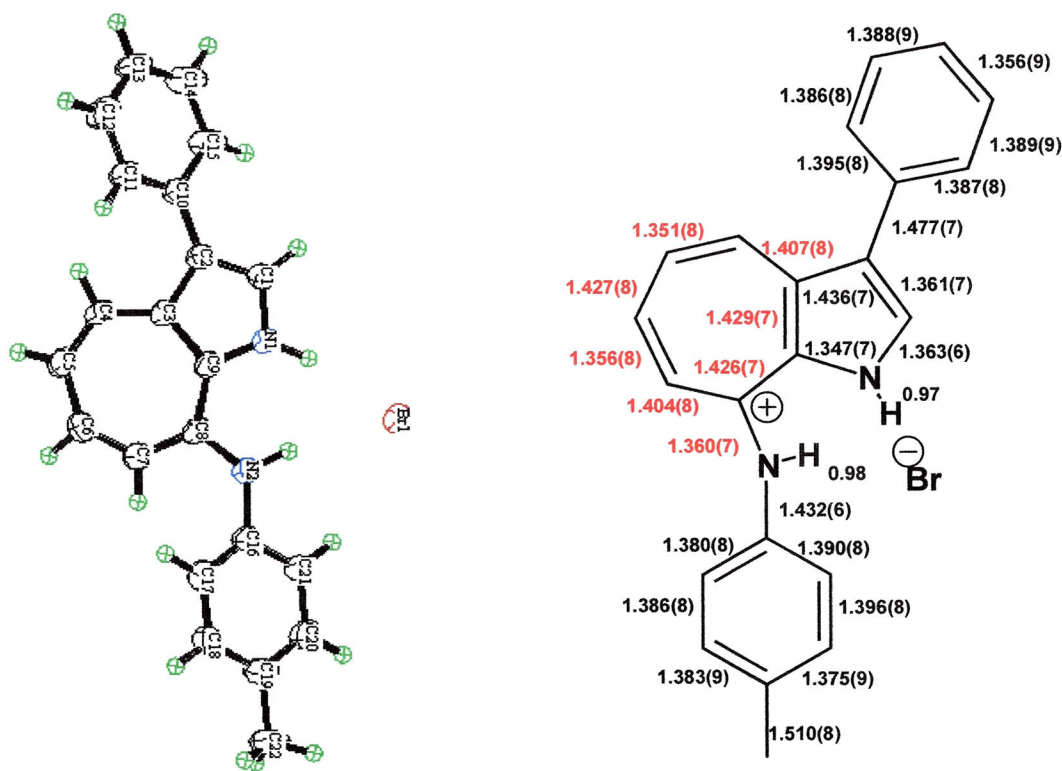
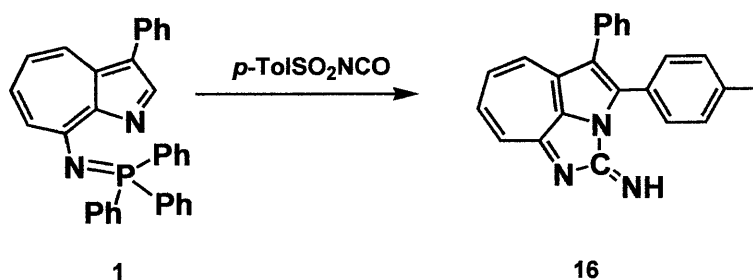


Figure 12. ORTEP drawing<sup>14</sup> of 15b with thermal ellipsoids (50% probability).

次に、*p*-トルエンスルホニルイソシアナートとの反応を行った (Scheme 20)。フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)と、*p*-トルエンスルホニルイソシアナートを加え 150 °C のオイルバスで 4 時間加熱攪拌した。これまでの反応と異なり、反応系中でオレンジ色の沈殿物が生じた。沈殿物をろ取り、ヘキサンで洗浄後、ジクロロメタン-ヘキサン系で再結晶を行い、96.9% の高収率でオレンジ色粉状晶(16)を得た。



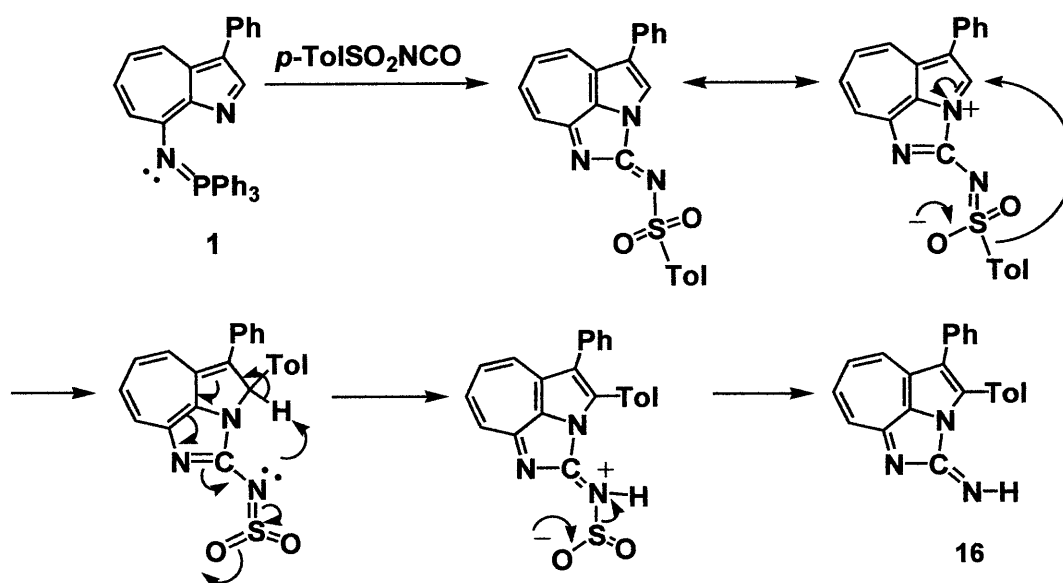
Scheme 20.

化合物(16)は MS で分子イオンを  $m/z$  335 に示し、化合物(12b)の異性体と考えられた。IR スペクトルでは、 $3135\text{ cm}^{-1}$  に N-H の吸収が観測された。化合物(16)の構造は、同じ分子量 (MS  $m/z$  335) を持った化合物(12b)と比較することで推定した。Table 3 に示した  $^1\text{H NMR}$  スペクトルでは、3 位の水素 (アザズレン環の 2 位に相当) のシングレットのピークが観測されず、 $\delta$  8.04 に N-H 水素と思われる、幅広いシングレットピークが観測された。また、七員環部の水素はすべて低磁場側にシフトし、またカップリング定数の値が  $J = 10.8\text{-}10.1\text{ Hz}$  であった。これらの値は、トリル基から 8-アザヘプタフルベン骨格への電子供与がなく、七員環部が 2 位のイミノ基の電子求引性により分極した構造をとると考えると妥当である。このことは、トリル基が転位したことを示唆している。

Table 3.  $^1\text{H NMR}$  data for 12b and 16.

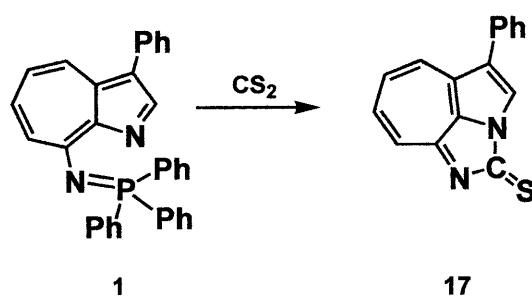
Compounds	H-2	H-4	H-5	H-6	H-7	N-H
12b	7.91 (s)	7.38 (d, $J$ 11.3)	7.53 (dd, $J$ 11.3, 9.6)	6.97 (dd, $J$ 10.7, 9.6)	7.78 (d, $J$ 10.7)	-
16	-	8.06 (d, $J$ 10.8)	8.16 (dd, $J$ 10.8, 10.1)	7.71 (dd, $J$ 10.3, 10.1)	8.31 (d, $J$ 10.3)	8.04 (br s)

推定される反応機構も Scheme 21 に示した。化合物(12)を生成した時と同様の環化反応後に、*p*-トリル基の転移に引き続いての  $\text{SO}_2$  の脱離が起こり、化合物(16)が生成する。この反応は、新規な炭素-炭素結合を生成する方法として興味深い。



Scheme 21.

次に、ヘテロクムレン類として二硫化炭素を用いての反応を行った (Scheme 22)。8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)と 3 当量の二硫化炭素の混合物を 90 °C のオイルバス中 200 時間加熱攪拌した。後処理をし、37% の収率で赤色粉状晶(17)を得た。この反応においても Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated annulation が起きたことが確認された。



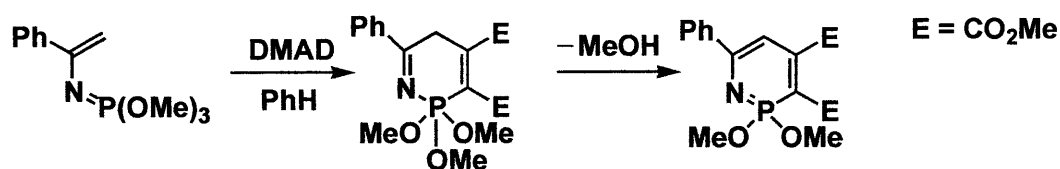
Scheme 22.

### 3-3 活性アセチレン類との反応

前節までに、ホスホイミノ-1-アザズレンが Tandem aza-Wittig / cyclization 型の反応を行い、縮合複素環を形成する際に、アザズレン核の1位の窒素が容易に求核的に作用することが確認された。

新しい縮合環系を構築する優れた方法論の一つとして、付加環化反応が知られている。しかしながら、多くの興味にも関わらずイミノホスホラン系において、付加環化反応の研究例は少ない。その例のいくつかを Scheme 23-26 に示す。

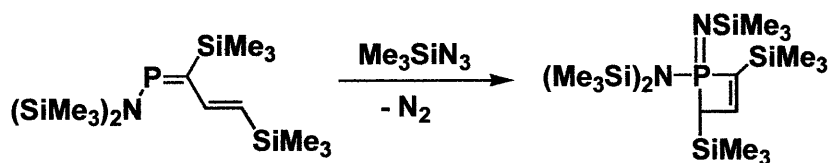
第一の例では、[4+2]型 Diels-Alder 反応を行っている (Scheme 23)。<sup>17)</sup>



T. Kobayashi, and M. Nitta, *Chemistry Letters*, 1459-1462, (1985).

Scheme 23.

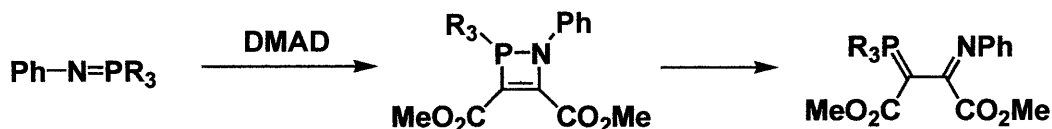
第二の例は、形式的な[2+2]型環化であるが、イミノホスホランへの反応というよりは、リン原子を巻き込んだ電子環状反応といえる (Scheme 24)。<sup>18)</sup>



B. A. Boyd, R. J. Thoma, and R. H. Neilson, *Tetrahedron Letters*, 6121, (1987).

Scheme 24.

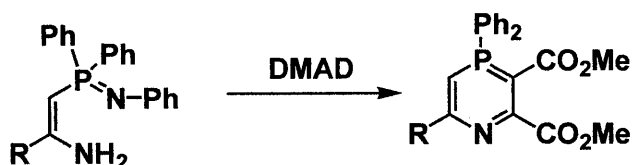
第三の例は、[2+2]型付加環化の後開裂し、結果的に挿入反応を起こしている (Scheme 25)。<sup>19)</sup>



J. Bellan, M. Sanchez, and A. Murillo, *Bull. Soc. Chim.*, 491, (1985).

Scheme 25.

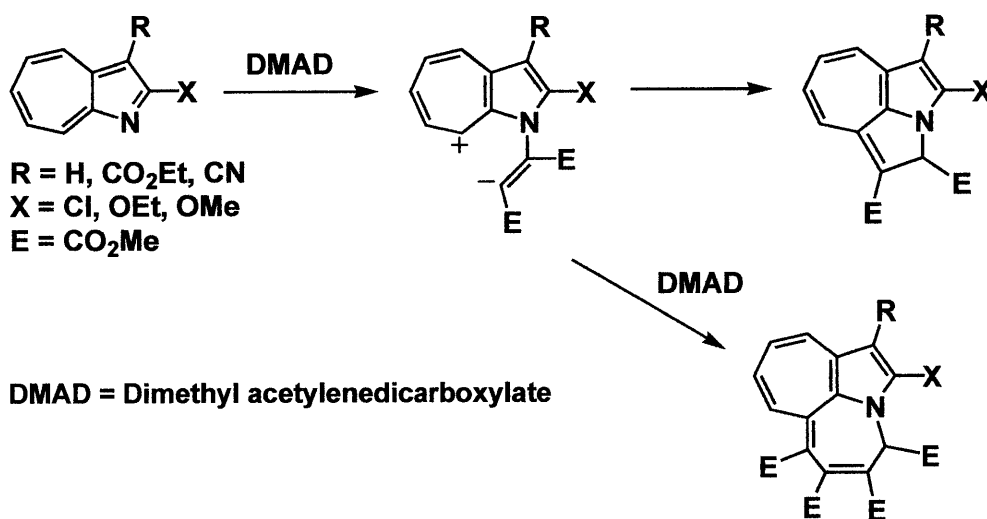
第四の例は、活性なアミノ基を巻き込んだ Tandem 反応と言える (Scheme 26)。<sup>20)</sup>



J. Barluengu, F. Lopez, and F. Palacios, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1681, (1985).

Scheme 26.

一方アザブレン系では、拡張双極性付加環化反応が進行することが特徴とも言える。例えば Scheme 27 に示したように、1 位の窒素と七員環部の 8 位にかけて環化した生成物が得られる。<sup>21,22)</sup>

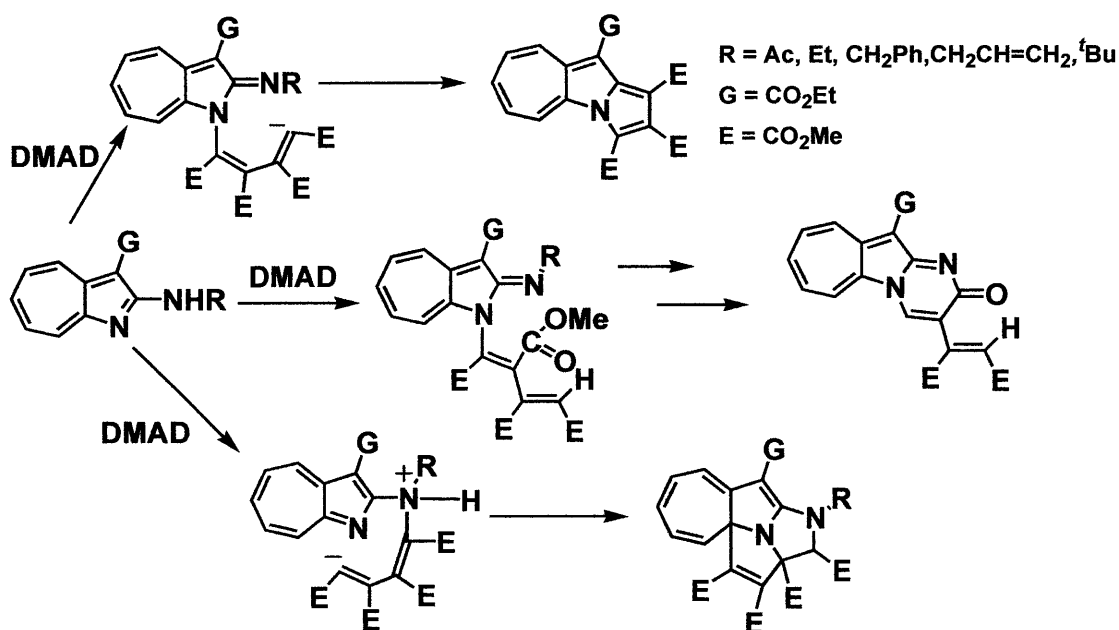


N. Abe, and T. Nishiwaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 1277 (1981).

N. Abe, K. Tanaka, and T. Nishiwaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 429 (1978).

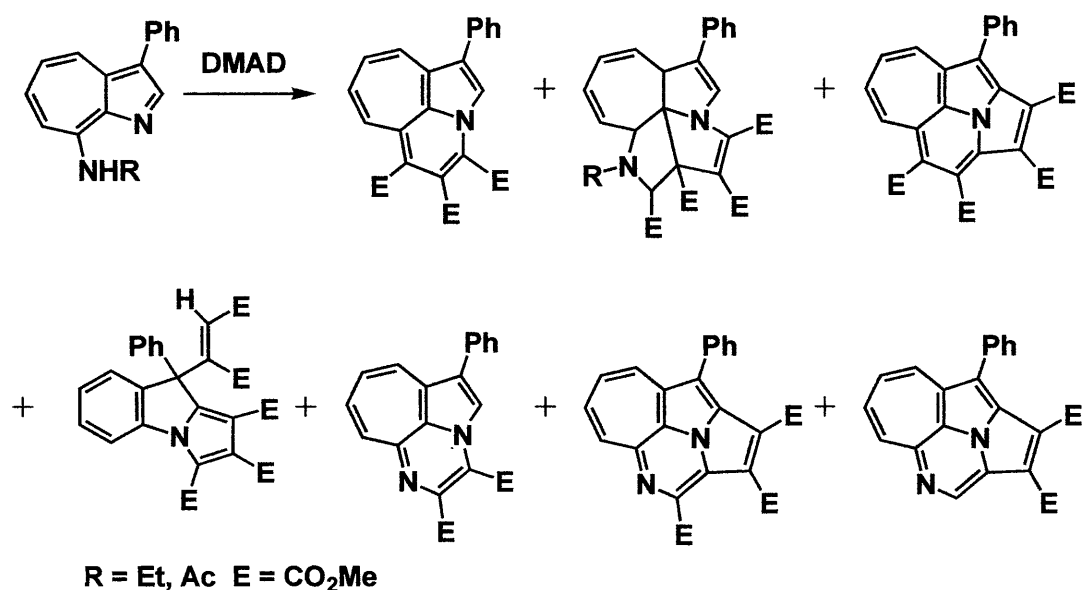
Scheme 27.

2 位または 8 位にアミノ基が置換すると、多彩な反応を起こすことが報告されている。<sup>23)</sup> アミノ基または 1 位の窒素に 2 個の DMAD が反応した後に、環化反応することが特徴的とも言える (Scheme 28, 29)。



N. Abe, Y. Fukuzawa, Y. Hirai, T. Sakurai, and A. Kakehi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1784 (1992).

Scheme 28.



N. Abe, Y. Fukuzawa, Y. Hirai, T. Sakurai, K. Urushido, and A. Kakehi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1784 (1992).

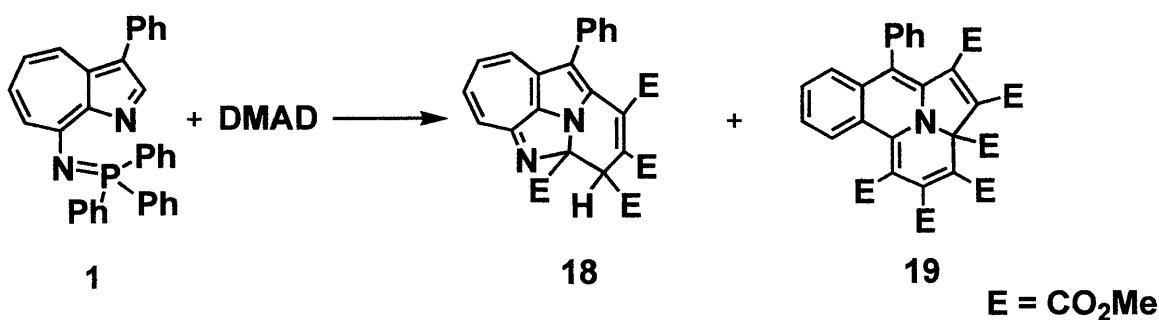
Scheme 29.

8-ホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とDMADの反応が、Scheme 23~26のどの形の反応を起こすか、またはアミノ-置換-1-アザアズレン類似の反応を起こすかは興味を持たれ、以下の反応を行った。

まずは、プロピオール酸メチルとの反応を行った。アルゴン雰囲気下、フレイムドライをした封管に化合物(1)と、3当量のプロピオール酸メチル(MP)を加えた。溶媒にはベンゼンを用い、室温で220時間攪拌したが、原料(1)の回収(88.3%)のみであった(Entry 1)。溶媒をアセトニトリル、DMFに変更したが原料(1)の回収のみか複雑な反応になり、新規な化合物を得ることはできなかった(Entry 2, 3)。

そこで、より反応性の高いDMADを用い反応を行った。

アルゴン雰囲気下、フレイムドライをした封管に化合物(1)と、3当量のDMADを加え、室温で24時間攪拌した。薄層上で赤色と緑色のスポットが確認できた。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離・精製したところ、収率6%で緑色プリズム晶(18)を、収率29%で赤色針状晶(19)を得た(Entry 4, Scheme 30)。



Scheme 30.

構造は各種 NMR スペクトル、MS、IR スペクトル、元素分析により決定した。

化合物(18)は、MS  $m/z$  502 ( $M^+$ )であり、<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは  $\delta$ 5.41 にメチン水素のシグナルが、七員環部の水素のシグナルは  $\delta$ 5.63-5.72 (1H, m), 6.12 (1H, d,  $J$ 12.2), 6.28-6.23 (1H, m), 6.61 (1H, d,  $J$ 11.1)と高磁場に観測された。また、<sup>13</sup>C NMR スペクトルにおいては、メチン炭素が  $\delta$ 41.16 に、不斉炭素が  $\delta$ 46.54 に観測された。これらのことから、化合物(18)の構造を四環性[3. 2. 2]アザシクラジン誘導体として帰属した。

化合物(19)は、MS  $m/z$  629 ( $M^+$ )であり、<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは、七員環部の水素のシグナルとしては観測されなかった。代わりにベンゼン環水素のシグナルとして、4H分の水素が  $\delta$ 7.17 (1H, ddd,  $J$ 8.3, 1.4, 0.4), 7.56 (1H, ddd,  $J$ 8.4, 7.2, 1.4), 7.62 (1H, ddd,  $J$ 8.3, 7.2, 1.2), 7.87 (1H, ddd,  $J$ 8.4, 1.2, 0.4)に観測された。<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR スペクトルにより各水素を帰属した。これらのことから、化合物(19)の構造を四環性[3. 2. 2]シクラジン誘導体として帰属した。

収率の向上のために、いくつかの触媒を用いて反応を行った。イッテリビウムトリフラート、酢酸パラジウムを触媒として用いたが、反応が複雑になり目的とした化合物は得られなかった (Entry 5, 6)。次にパラジウム炭素を触媒として用いた。アルゴン雰囲気下、フレイムドライをした封管に化合物(1)と 3 当量の DMAD を加え、さらに触媒としてパラジウム炭素を入れた。室温で 24 時間攪拌した。薄層上では赤色と緑色のスポットのほかにも複数のスポットが確認された。少量多成分であったが化合物(18)を収率 3% で、化合物(19)を収率 11% で得た (Entry 7)。

パラジウム炭素を触媒として用いたが収率の向上は見られなかったため、超音波を用いることにした。アルゴン雰囲気下、フレイムドライをした二口フラスコに化合物(1)と、3 当量の DMAD を加えた。さらに触媒としてパラジウム炭素を入れ超音波を照射した。薄層上では赤色と緑色のスポットのほかにも複数のスポットが確認された。少量多成分であったが化合物(18)を収率 5% で、化合物(19)を収率 19% で得た (Entry 8)。

結果として、触媒を用いることによる収率の向上は見られなかった。

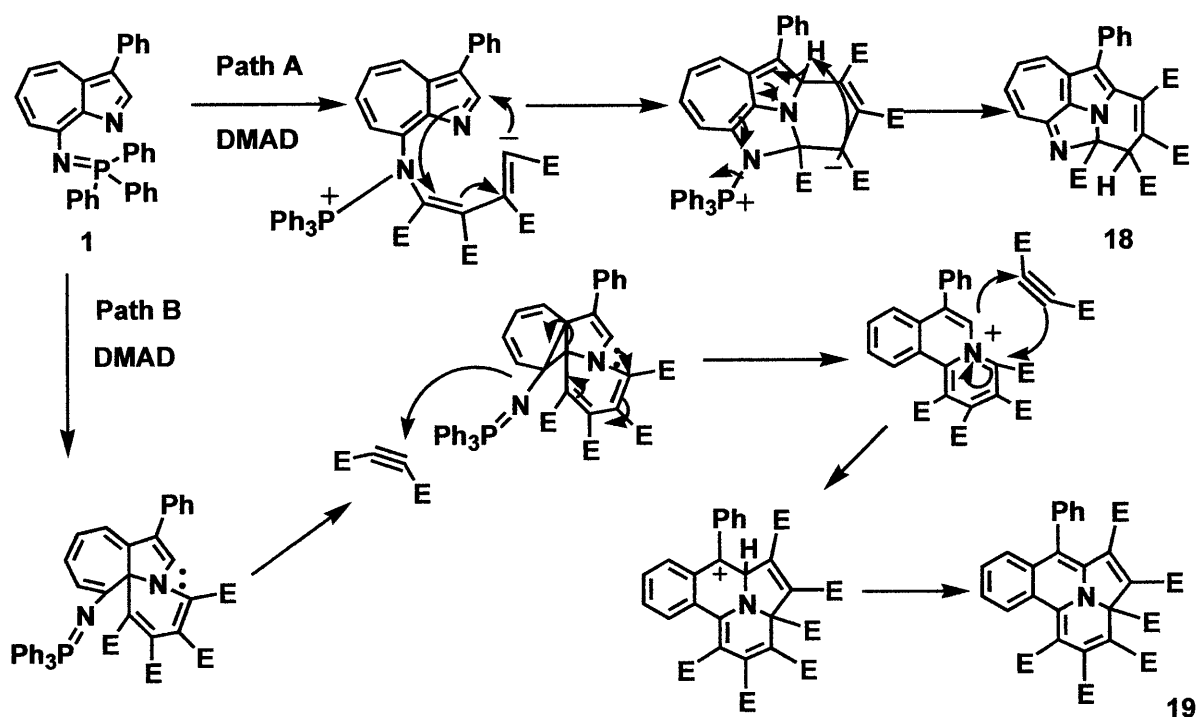
Table 4. Reaction of 1 with acetylenes.

Entry	Acetylenes	Solvents	Conditions			Products (Yield / %)
			Catalyst	Temp/°C	Time / h	
1	MP	Benzene	—	rt	220	1 (88)
2	MP	Acetonitrile	—	60	75	1 (72)
3	MP	DMF	—	rt	96	Complex mixture
4	DMAD	Benzene	—	rt	24	18 (6), 19 (29)
5	DMAD	Benzene	Yb(OTf) <sub>3</sub>	rt	24	Complex mixture
6	DMAD	Benzene	Pd(OAc) <sub>2</sub>	rt	24	Complex mixture
7	DMAD	Benzene	Pd/C	rt	24	18 (3), 19 (11)
8 <sup>a</sup>	DMAD	Benzene	Pd/C	0	24	18 (5), 19 (19)

a) Irradiation of ultrasonic waves.

反応機構を解明するために、化合物(18)に等量の DMAD を加え室温で 24 時間攪拌したが、化合物(19)は得られなかった。つまり化合物(19)は、化合物(1)との反応からしか生成しない。また、反応系中においてトリフェニルホスフィンが確認されたことも考慮し、反応機構は以下のように推定した (Scheme 31)。





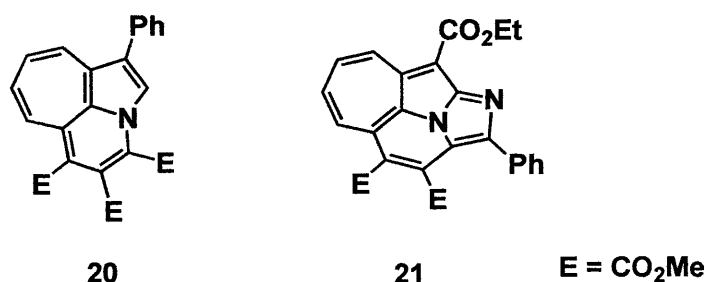
Scheme 31.

DMAD が最初にホスホイミノ基の窒素とマイケル付加反応し、環化する。続いて水素の転位とトリフェニルホスフィンの脱離が起きることで、1:2 付加環化体として化合物(18)が生成する (Path A)。

一方、DMAD が最初にアザアズレン環の窒素とマイケル付加反応し環化する。転位が起こり、ノルカナジエン中間体が生成する。ホスホイミノ基の脱離を伴う環転位が起こり、さらにもう 1 分子の DMAD と反応することで、1:3 付加環化体として化合物(19)が生成する (Path B)。

これらの結果は、アミノ-1-アザアズレンの窒素の非共有電子対が DMAD を攻撃した例と類似して、イミノ基の非共有電子対の DMAD への求核攻撃から反応が開始している。そして、二次的に環化が起きることを示しており、イミノホスホラン特有の反応とは言い切れないものであった。

DMAD とアザアズレンの付加環化体の中には、化合物(20, 21)のように薬理活性作用を有するものもあり、化合物(18)も生理活性発現の可能性から興味を持たれるところである(Scheme 32)。



Scheme 32.

### 3-4 結論

- 化合物(1)と各種アルデヒド類との反応を行った。本研究では、典型的な aza-Wittig 反応生成物を与えるのではなく、オキサザホスフェタン中間体と環窒素との間で、環化と脱離が協奏的に起こり、7-5-5 系三環性化合物を与えることを見出した。

アリールアルデヒド類の置換基効果を検討した結果、強い電子供与性基は反応を抑制し、電子求引性基は反応を促進することを見出した。

- 化合物(1)と各種イソシアナート類との反応を行った。本研究では、カルボジイミド体は単離することはできないが、アルデヒド類との反応と同様に、環化体(12)とイミノ型化合物(13)の合成に成功した。

X 線結晶構造解析と分子軌道計算により、アミノ型構造とイミノ型構造の互変異性について解明した。

*p*-トルエンスルホニルイソシアナートとの反応では、*p*-トリル基がアザアズレン核の 2 位に転位し、新規な炭素-炭素結合を持った化合物(16)の合成に成功した。

- 化合物(1)と活性アセチレン類との反応を行った。DMAD との反応において、1:2 付加体として四環性[3. 2. 2]アザシクラジン誘導体(18)と、1:3 付加体として四環性[3. 2. 2]シクラジン誘導体(19)の合成に成功した。

### 3-5 実験の部

#### アルデヒド類との反応

##### ○アリールホスホイミノ化合物(3a-b)とベンズアルデヒドの反応

フレームドライをし、アルゴン置換した封管にトリフェニルホスホイミノアニリン (3a) 176 mg (0.5 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.052 ml (0.5 mmol) を加えた。溶媒

としてキシレン 5.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 250 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~3：1）で単離・精製したところ、収量 58.6 mg、収率 64.7% で無色油状物(7a)を得た。

7a : Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (3H, dt,  $J$  8.3, 7.3), 7.38 (2H, dt,  $J$  8.3, 7.3), 7.44-7.66 (3H, m), 7.89 (2H, dd,  $J$  5.4, 2.1), 8.42 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  120.85, 125.91, 128.74, 128.79, 129.12, 136.19, 152.06, 160.36; MS  $m/z$  (rel. intensity) 181 ( $\text{M}^+$ ), 104 ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ ); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3058, 3029, 1627, 1591.

同様の実験操作を 2-トリフェニルホスホイミノピリジン(3b) とベンズアルデヒドの反応においても行い、化合物(7b) を 54.9% の収率で得た。

7b : Yellow oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (1H, ddd,  $J$  7.4, 4.9, 1.0), 7.32 (1H, d,  $J$  7.9), 7.44-7.50 (3H, m), 7.72 (1H, ddd,  $J$  7.9, 7.4, 1.9), 7.99 (1H, dd,  $J$  9.5, 2.5), 8.49 (1H, ddd,  $J$  7.4, 4.9, 1.2), 9.15 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  119.77, 121.84, 128.74, 129.46, 131.90, 135.85, 138.09, 148.83, 161.09, 162.87; MS  $m/z$  (rel. intensity) 182 ( $\text{M}^+$ ), 105 ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ ); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3062, 3026, 1702, 1585.

#### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) とジエチルケトン の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、ジエチルケトン 0.027 ml (0.25 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 120 °C のオイルバスで 144 時間加熱攪拌したが、反応は進行しなかった。

#### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) とアルデヒド類の 反応

脂肪族アルデヒド類との反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、パラホルムアルデヒド 8 mg (0.25 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 130 °C のオイルバスで 168 時間加熱攪拌したが、反応は進行しなかった。同様に、アセトアルデヒド 0.010 ml (0.3 mmol) との反応を行ったが、反応は複雑とり、明確な化合物の単離はできなかった。

アリールアルデヒド類との反応：1) フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.026 ml (0.25 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 21 mg、収率 27.3% で赤色油状物(9a)を得た。原料(1)の回収は、11.8 mg (10%) であった。

2) ルイス酸触媒を用いた反応：フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 240 mg (0.5 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.052 ml (0.5 mmol)、さらにルイス酸触媒として酢酸パラジウム 5.6 mg (5 mol%) を加えた。溶媒としてキシレン 5.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 94 mg、収率 61% で赤色油状物(9a)を得た。原料(1)の回収はなかった。

9a : Red oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.28 (2H, s), 5.69 (1H, dd,  $J$  11.9, 8.5), 5.96 (1H, dd,  $J$  7.4, 7.2), 6.01 (1H, d,  $J$  11.9), 6.62 (1H, d,  $J$  11.9), 7.10-7.19 (1H, m), 7.29-7.34 (5H, m), 7.40 (2H, t,  $J$  7.3), 7.79 (2H, d,  $J$  7.3);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56.45, 121.94, 123.10, 125.02, 125.11, 126.56, 128.72, 128.86, 128.87, 129.40, 129.45, 130.94, 131.89, 132.65, 134.79, 144.86, 150.79; MS  $m/z$  (rel. intensity) 308 ( $\text{M}^+$ ), 307, 231, 205, 204, 176, 154; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  769, 704 (phenyl).

Picrate of 9a : Yellow needles (from ethanol), mp 169.5-170.5 °C, *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7$  : C, 62.57; H, 3.56; N, 13.03. Found : C, 62.54; H, 3.56; N, 12.83.

同様の実験手順で、各種アリールアルデヒド類との反応を行った。

9b : Red oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.68 (1H, dd,  $J$  11.3, 8.5), 5.96 (1H, dd,  $J$  11.9, 8.5), 6.51 (1H, d,  $J$  11.3), 6.62 (1H, d,  $J$  11.9), 7.15-7.20 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J$  8.2), 7.28-7.32 (4H, m), 7.68 (2H, d,  $J$  8.2);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.71, 56.40, 123.00, 125.00, 125.10, 125.22, 126.50, 126.54, 126.66, 128.64, 128.85, 129.27, 129.58, 130.11, 131.89, 143.83, 150.79; MS  $m/z$  (rel. intensity) 322 ( $\text{M}^+$ ), 321, 320, 245, 205, 204, 176, 161; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  801, 769, 703 (phenyl).

Picrate of 9b : Yellow needles (from ethanol), mp 179-180 °C, *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$  : C, 63.16; H, 3.84; N, 12.70. Found : C, 63.44; H, 3.91; N, 12.46.

**9c** : Red oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.68 (1H dd,  $J$  11.7, 8.5), 5.96 (1H, dd,  $J$  11.9, 8.5), 6.50 (1H, d,  $J$  11.7), 6.62 (1H, d,  $J$  11.9), 6.94 (2H, d,  $J$  8.9), 7.26-7.29 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.74 (2H, d,  $J$  8.9);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.40, 56.29, 114.81, 116.70, 121.28, 122.27, 122.91, 124.94, 125.10, 126.43, 126.84, 128.84, 129.49, 129.99, 130.11, 131.91, 132.37, 145.01, 160.09; MS  $m/z$  (rel. intensity) 338 ( $\text{M}^+$ ), 337, 261, 205, 204, 169, 149; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2850 (OMe), 800, 760, 700 (phenyl).

Picrate of **9c** : Yellow needles (from ethanol), mp 175.5-176 °C, *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8$  : C, 61.38; H, 3.73; N, 12.34. Found : C, 61.72; H, 3.94; N, 11.97.

**9d** : Red micro needles (from dichloromethane-hexane); mp 217.5-218 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.35 (2H, s), 5.81 (1H, dd,  $J$  11.3, 8.5), 6.04 (1H, dd,  $J$  11.9, 8.5), 6.54 (1H, d,  $J$  11.3), 6.69 (1H, d,  $J$  11.9), 7.25-7.29 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.75 (2H, d,  $J$  8.4), 7.92 (2H, d,  $J$  8.4);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  57.07, 111.78, 118.03, 118.09, 119.07, 123.97, 124.42, 125.59, 127.47, 129.36, 130.28, 132.24, 133.05, 133.52, 133.96, 134.67, 143.03, 150.79; MS  $m/z$  (rel. intensity) 333 ( $\text{M}^+$ ), 332, 256, 255, 204, 176; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2234 (CN), 800, 754, 700 (phenyl); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2$  : C, 82.86; H, 4.54; N, 12.60. Found : C, 82.63; H, 4.56; N, 12.58.

Picrate of **9d** : Yellow needles (from ethanol); mp 176-177 °C; *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_7$  : C, 61.92; H, 3.23; N, 14.94. Found : C, 62.33; H, 3.56; N, 14.58.

#### ○8-アミノ-3-フェニル-1-アザアズレン(2)とベンズアルデヒドの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(2) 110 mg (0.50 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.052 ml (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応は複雑となったが、反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 42 mg、収率 27.3% で赤色油状物(9a)を得た。原料(1)の回収は、11.8 mg (10%) であった。

#### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とクロトンアルデヒドの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン (1) 120 mg (0.25 mmol) と、クロトンアルデヒド 0.015

ml (0.25 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製した。しかし、反応は全く進行しておらず、原料(1)の回収 100 mg (83.3%) のみであった。

○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)と *trans*-桂皮アルデヒドの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1) 192 mg (0.4 mmol) と、*trans*-桂皮アルデヒド 0.051 ml (0.4 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 9.7 mg、収率 7.2% で赤色油状物(10)と、収量 18 mg、収率 13% で黄色油状物(11)を得た。原料(1)の回収は、29.6 mg (15.4%) であった。

10 : Red oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21 (2H, s), 5.74 (1H, dd,  $J$  11.2, 8.5), 6.00 (1H, dd  $J$  11.8, 8.5), 6.51 (1H, d,  $J$  11.2), 6.66 (1H, d,  $J$  11.8), 6.98 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.20-7.29 (8H, m), 7.51 (2H, d,  $J$  7.5);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.21, 116.24, 122.83, 123.31, 125.70, 126.66, 128.08, 128.51, 128.90, 129.24, 129.85, 131.63, 131.79, 134.81, 136.32, 136.71, 144.28, 150.51; MS  $m/z$  (rel. intensity) 334 ( $\text{M}^+$ ), 333, 257, 242, 205, 204;

IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1633 (C=C, C=N), 754, 688 (phenyl).

Picrate of 10 : Red micro needles (from ethanol); mp 183-184 °C; *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$  : C, 63.94; H, 3.76; N, 12.43. Found : C, 63.76; H, 3.51; N, 12.58.

11 : Yellow oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (1H, d,  $J$  15.5), 7.36-7.48 (4H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 7.61 (2H, dd,  $J$  8.0, 1.2), 7.62-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J$  15.5), 8.00 (1H, dd,  $J$  11.4, 9.3), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J$  9.8), 9.52 (1H, d,  $J$  11.4);

MS  $m/z$  (rel. intensity) 350 ( $\text{M}^+$ ), 321, 320, 273, 272, 247, 193, 103; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3292 (N-H), 1692 (C=O), 1625 (C=C), 758, 704 (phenyl).

## ヘテロクムレン類との反応

### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とイソシアナート類の反応

1) フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 0.058 ml (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 180 °C のオイルバスで 20 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 46.1 mg、収率 57.3%で赤色針状晶(12a)と、収量 15.2 mg、収率 20.5%で黄色針状晶(13a)を得た。

2) 塩化亜鉛触媒を用いた反応：フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 0.058 ml (0.50 mmol)、さらに塩化亜鉛 5.7mg (17 mol%) を加えた。溶媒としてキシレン 5.0 ml を入れ室温で 24 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 49.2 mg、収率 61.3%で赤色針状晶(12a)を得た。原料(1)の回収は 39 mg (32.6%) であった。

**12a** : Red needles (from acetonitrile-hexane); mp 177.5-178.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (1H, dt, *J* 10.7, 9.6), 7.14 (1H, tdd, *J* 7.3, 1.3, 1.1), 7.37 (1H, br t, *J* 7.3), 7.44 (1H, dt, *J* 6.9, 1.3), 7.56 (1H, dd, *J* 11.6, 9.6), 7.83 (1H, d, *J* 10.7), 7.94 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 121.83, 122.02, 123.74, 124.54, 126.42, 127.19, 128.35, 128.85, 129.19, 130.79, 132.70, 134.42, 141.85, 143.31, 146.98, 154.08, 165.28; MS *m/z* (rel. intensity) 321 (M<sup>+</sup>), 320, 244, 194, 119, 93, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1625, 1605, 1578 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> : C, 82.22; H, 4.70; N, 13.08. Found : C, 82.43; H, 4.62; N, 13.00.

**13a** : Yellow prisms (from cyclohexane); mp 153.5-154.5 °C (lit. mp 153-154 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.6-6.7 (1H, br), 6.98 (1H, ddd, *J* 10.3, 8.8, 2.0), 7.27 (1H, tm, *J* 7.3), 7.32 (2H, d, *J* 7.8), 7.35 (1H, d, *J* 11.3), 7.38 (1H, dd, *J* 11.3, 8.8), 7.40 (2H, br t, *J* 7.6), 7.45 (1H, t, *J* 7.8), 7.47 (2H, t, *J* 7.8), 7.56 (2H, dd, *J* 7.3), 8.05 (1H, s), 8.20 (1H, d, *J* 10.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 117.03, 119.86, 120.73, 124.06, 125.66, 126.28, 128.54, 129.45, 129.72, 130.23, 133.44, 135.16, 137.17, 140.91, 151.26; MS *m/z* (rel. intensity)

297 ( $M^{++1}$ ), 296 ( $M^+$ ), 295, 165, 147, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3281 (NH), 1624, 1589 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$  : C, 85.11; H, 5.44; N, 9.45. Found : C, 85.03; H, 5.38; N, 9.64.

同様の実験手順で、各種アリールイソシアナート類との反応を行った。

**12b** : Red needles (from acetonitrile-hexane); mp 155.0-156.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35 (3H, s), 6.97 (1H, dd,  $J$  10.7, 9.6), 7.18 (2H, d,  $J$  8.3), 7.38 (1H, d,  $J$  11.3), 7.40 (2H, d,  $J$  8.3), 7.41 (1H, tm,  $J$  7.3), 7.49 (2H, br t,  $J$  7.8), 7.52 (2H, dd,  $J$  7.1, 1.0), 7.53 (1H, dd,  $J$  11.3, 9.6), 7.78 (1H, d,  $J$  10.7), 7.91 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.01, 121.48, 121.79, 123.75, 126.25, 127.07, 127.79, 128.25, 129.12, 130.55, 131.02, 132.71, 134.18, 134.25, 141.50, 143.19, 145.75, 153.83, 165.00; MS  $m/z$  (rel. intensity) 336 ( $M^{++1}$ ), 335 ( $M^+$ ), 320, 258, 168, 107, 91, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1630, 1605, 1581 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 81.27; H, 5.18; N, 12.36. Found : C, 81.35; H, 4.84; N, 12.16.

**13b** : Yellow prisms (from acetonitrile); mp 145.0-146.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 5.4-7.0 (1H, br), 6.99 (1H, dd,  $J$  11.3, 8.8), 7.24 (2H, br d,  $J$  7.8), 7.26 (2H, br t,  $J$  7.3), 7.35 (1H, tm,  $J$  7.3), 7.38 (1H, d,  $J$  11.6), 7.45 (1H, dd,  $J$  11.6, 8.8), 7.49 (2H, t,  $J$  7.8), 7.58 (2H, dd,  $J$  7.8, 1.0), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J$  10.2);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.50, 116.82, 121.10, 122.26, 124.94, 126.83, 129.11, 129.30, 129.90, 130.75, 134.58, 135.74, 136.32, 137.60, 137.89, 142.14, 143.00, 151.85; MS  $m/z$  (rel. intensity) 311 ( $M^{++1}$ ), 310 ( $M^+$ ), 223, 165, 147, 107, 91; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3272 (N-H), 1629, 1585, 1545 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2$  : C, 85.13; H, 5.85; N, 9.03. Found : C, 85.02; H, 5.64; N, 9.01.

**12c** : Red needles (from acetonitrile-hexane); mp 184.0-184.5 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J$  8.9), 6.94 (1H, dd,  $J$  10.6, 9.6), 7.36 (1H, d,  $J$  11.1), 7.40 (1H, br t,  $J$  7.1), 7.53 (2H, br d,  $J$  7.3), 7.48 (1H, dd,  $J$  11.1, 9.6), 7.49 (2H, br t,  $J$  7.8), 7.55 (2H, d,  $J$  8.9), 7.76 (1H, d,  $J$  10.6), 7.90 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.47, 114.12, 121.35, 121.65, 125.47, 126.82, 127.79, 128.30, 129.02, 130.51, 132.83, 134.34, 140.00, 141.62, 143.22, 153.34, 156.96, 164.93; MS  $m/z$  (rel. intensity) 351 ( $M^+$ ), 336, 307, 203, 176, 149; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1626, 1609, 1582 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  : C, 78.61; H, 4.88; N, 11.96. Found : C, 78.33; H, 4.59; N, 11.70.



**13c** : Yellow prisms (from acetonitrile); mp 163.0-163.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.2-3.9 (1H, br), 3.87 (3H, s), 7.00 (2H, br d, *J* 8.4), 7.01 (1H, dd, *J* 10.1, 8.4), 7.30 (1H, d, *J* 8.9), 7.31 (2H, tm, *J* 7.8), 7.36 (1H, br t, *J* 7.3), 7.48 (1H, dd, *J* 11.7, 8.4), 7.50 (2H, dd, *J* 7.8, 7.3), 7.58 (2H, br d, *J* 8.4), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, d, *J* 10.1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 55.90, 114.65, 115.41, 116.52, 122.12, 126.80, 127.03, 127.33, 129.10, 129.33, 129.83, 132.36, 134.86, 135.10, 135.76, 138.06, 143.51, 152.31, 158.48; MS *m/z* (rel. intensity) 326 (M<sup>+</sup>), 325, 311, 282, 254, 167, 149, 129, 105, 97, 83; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3287, 3255 (N-H), 1610, 1587 (C=N, C=C); *Anal.* Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O : C, 80.96; H, 5.56; N, 8.58. Found : C, 80.96; H, 5.42; N, 8.52.

**12d** : Red needles (from acetonitrile-hexane); mp 141.0-142.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (3H, s), 7.13 (1H, dd, *J* 10.0, 9.6), 7.43 (1H, dm, *J* 7.0), 7.48, 7.50-7.56 (6H, m), 7.67 (1H, dd, *J* 11.1, 9.6), 7.90 (1H, d, *J* 10.6), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, dm, *J* 8.6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 26.94, 122.83, 123.17, 124.12, 127.10, 128.31, 128.50, 128.77, 129.64, 129.92, 131.61, 132.80, 133.45, 135.15, 142.69, 144.64, 152.41, 155.11, 165.65, 197.80; MS *m/z* (rel. intensity) 363 (M<sup>+</sup>), 362, 348, 320, 286, 204, 176, 160; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1675 (C=O), 1653, 1625 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O : C, 79.32; H, 4.72; N, 11.56. Found : C, 78.89; H, 4.80; N, 11.78.

**13d** : Yellow needles (from acetonitrile); mp 204.0-205.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.62 (3H, s), 5.0-6.0 (1H, br), 6.75 (1H, dd, *J* 10.6, 8.4), 7.13 (2H, br d, *J* 7.1), 7.19 (2H, d, *J* 8.5), 7.38 (1H, tm, *J* 7.3), 7.47 (1H, d, *J* 11.5), 7.49 (1H, dd, *J* 11.5, 8.4), 7.50 (2H, tm, *J* 7.5), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, d, *J* 10.6), 8.03 (2H, d, *J* 8.5); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 26.45, 121.04, 121.61, 122.71, 126.92, 128.10, 128.74, 128.92, 129.49, 130.29, 130.82, 132.36, 134.66, 138.53, 140.76, 151.50, 151.81, 196.97; MS *m/z* (rel. intensity) 338 (M<sup>+</sup>), 337, 294, 293, 161, 146, 105, 91, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3348 (N-H), 1655 (C=O), 1625, 1593 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O : C, 81.63; H, 5.36; N, 8.28. Found : C, 81.38; H, 5.17; N, 8.33.

#### ○8-イミノ-1,8-ジヒドロ-1-アザアズレン類(12)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 8-ブロモ-3-フェニル-1-アザアズレン(14) 97.3 mg (0.35 mmol) と、*p*-トルイジン 42.9 mg (0.40 mmol) を加えた。溶媒としてエタノール 20 ml を入れた。90 °Cのオイルバスで 10 分間還流攪拌した。反応溶媒を留去し、アセトニトリルで再結晶を行い、オレンジ色プリズム晶として臭化水素酸塩(15b)を、収量、127 mg、収率 92%で得た。

この臭化水素酸塩(15b)を、炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。抽出溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去したところ、黄色針状晶(13b)を収量 86.6 mg、収率 86%で得た。

同様に化合物(14)と *p*-アニシジンを反応させることで黄色プリズム晶(13c, 96%)を、*p*-アミノアセトフェノンを反応させることで黄色針状晶(13d, 93%)を得た。

**15b** : Orange prisms (from acetonitrile); mp 279.0-280.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (3H, s), 7.29 (1H, ddd, *J*10.5, 8.4, 1.0), 7.33 (2H, d, *J*8.2), 7.42 (2H, d, *J*8.2), 7.47 (2H, dm, *J*7.9), 7.51 (1H, dd, *J*11.7, 1.0), 7.54 (2H, tm, *J*7.8), 7.68 (1H, br t, *J*7.3), 7.70 (1H, dd, *J*11.7, 8.4), 8.01 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J*10.5), 11.96 (1H, br s), 14.58 (1H, br s); MS *m/z* (rel. intensity) 311, 310, 309, 147; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup> 3254, 3188, 3110-2700 (broad) (N-H), 1628 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Br : C, 67.53; H, 4.89; N, 7.16. Found : C, 67.96; H, 4.76; N, 7.08

○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とフェニルイソチオシアナートの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、フェニルイソチオシアナート 0.060 ml (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 180 °Cのオイルバスで 20 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 50.7 mg、収率 63.1%で赤色針状晶(12a)を得た。原料(1)の回収は 15.7 mg (13.1%) であった。

○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)と *p*-トルエンシルホニルイソシアナートの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、*p*-トルエンシルホニルイソシアナート 98.6 mg (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 150 °Cのオイルバスで 4 時間加熱攪拌した。反応溶液をろ過し、オレンジ色のろ取物を得た。これを、ヘキサンで洗浄し、ジクロロメタン-ヘキサン系で再結晶を行ったところ、収量 81.2 mg、収率 96.9%でオレンジ色粉状晶(16)を得た。

16 : Orange powders (from dichloromethane-hexane); mp 260.0-261.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (3H, s), 7.30 (2H, d, *J* 8.1), 7.44-7.51 (1H, m), 7.51-7.55 (4H, m), 7.71 (1H, dd, *J* 10.3, 10.1), 8.04 (1H, br s), 8.06 (1H, d, *J* 10.8), 8.09 (2H, d, *J* 8.1), 8.16 (1H, dd, *J* 10.8, 10.1), 8.31 (1H, d, *J* 10.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 21.97, 121.40, 126.23, 128.20, 128.39, 128.82, 129.18, 129.45, 129.84, 130.04, 131.48, 132.30, 132.59, 136.76, 139.39, 143.28, 144.20, 158.67, 164.69; MS *m/z* (rel. intensity) 335 (M<sup>+</sup>), 334, 320, 192, 165, 108, 91, 86; IR (KBr pellet) *v*<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 3135 (N-H), 1632 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : C, 68.57; H, 4.56; N, 10.00. Found : C, 68.56; H, 4.19; N, 10.30.

### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)と二硫化炭素の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、二硫化炭素 0.030 ml (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてベンゼン 3.0 ml を入れ、90 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (①クロロホルム、②ヘキサン：酢酸エチル=8 : 1~1 : 1) で単離・精製したところ、収量 24.3 mg、収率 37.1% で赤色粉状晶(17)を得た。

17 : Red powders (from hexane); mp 107.0-108.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (1H, tm, *J* 7.3), 7.53 (2H, dd, *J* 8.3, 7.3), 7.57 (2H, dm, *J* 8.3), 7.60 (1H, dd, *J* 10.3, 10.0), 7.89 (1H, d, *J* 10.6), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, dd, *J* 10.6, 10.0), 8.23 (1H, d, *J* 10.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 121.11, 124.48, 128.44, 128.78, 129.04, 129.79, 131.09, 132.14, 136.63, 144.05, 147.01, 149.38, 152.38, 201.05; MS *m/z* (rel. intensity) 262 (M<sup>+</sup>), 203, 176, 149; IR (KBr pellet) *v*<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 1615, 1575 (C=N, C=C), 1499, 1269, 1234 (N-C=S); *Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S : C, 73.26; H, 3.84; N, 10.68. Found : C, 73.21; H, 3.78; N, 10.58.

### X 線結晶構造解析

Crystal data of 12b : dark red prism, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>, *M* = 335.41, monoclinic, space group P2<sub>1</sub>/a, *a* = 8.687(7) Å, *b* = 19.544(9) Å, *c* = 10.538(7) Å, β = 106.94(5)°, *V* = 1711(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *D*<sub>calc</sub> = 1.302 g/cm<sup>3</sup>, crystal dimension 0.06 × 0.56 × 1.00 mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite monochromated Mo-K α radiation. Total 4312 reflections (4057 unique) were collected using ω-2θ scan technique with in a 2θ range of 55.0°. The structure was solved by direct methods (SIR92),<sup>24</sup> and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure

analysis software<sup>25)</sup> with 235 variables and 1293 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.073$  and  $R_w = 0.069$ .

Crystal data of 13b : brown prism,  $C_{22}H_{18}N_2$ ,  $M = 310.40$ , triclinic, space group P1,  $a = 10.502(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.644(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 6.864(8) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 91.03(9)^\circ$ ,  $\beta = 99.81(8)^\circ$ ,  $\gamma = 107.78(6)^\circ$ ,  $V = 853(1) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.209 \text{ g/cm}^3$ , crystal dimension  $0.58 \times 0.64 \times 1.00$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 4231 reflections (3093 unique) were collected using  $\omega$ - $2\theta$  scan technique with in a  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92),<sup>24)</sup> and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure analysis software<sup>25)</sup> with 379 variables and 1811 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.054$  and  $R_w = 0.056$ .

Crystal data of 15b : yellow prism,  $C_{22}H_{19}N_2Br$ ,  $M = 391.31$ , monoclinic, space group  $P2_1/n$ ,  $a = 14.088(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.478(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 18.051(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 105.73(3)^\circ$ ,  $V = 1831(1) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.420 \text{ g/cm}^3$ , crystal dimension  $0.08 \times 0.62 \times 0.86$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 4709 reflections (4533 unique) were collected using  $\omega$ - $2\theta$  scan technique with in a  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92),<sup>24)</sup> and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure analysis software<sup>25)</sup> with 226 variables and 2086 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.054$  and  $R_w = 0.056$ .

### 活性アセチレン類との反応

○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とプロピオール酸メチルの反応

ベンゼン溶媒での反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 300 mg (0.625 mmol) と、プロピオール酸メチル 0.15 ml (1.88 mmol) を加え、溶媒としてドライベンゼン 5.0 ml を入れ、室温で220時間攪拌したが反応は進行しておらず、原料(1)が265 mg (88.3%) 回収された。

アセトニトリル溶媒での反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120mg (0.25 mmol) と、プロピオール酸メチル 0.059 ml (0.75 mmol) を加え、溶媒としてアセトニトリル 3.0 ml を入れ、60 °C のオイルバスで 75 時間加熱攪拌したが反応は進行しておらず、原料(1) が 86.4 mg (72.0%) 回収された。

DMF 溶媒での反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120mg (0.25 mmol) と、プロピオール酸メチル 0.059 ml (0.75 mmol) を加え、溶媒として DMF 3.0 ml を入れ、室温で 96 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製を行ったが少量多成分であり、明確な化合物は得られなかった。

#### ○3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)と DMAD の反応

1) フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 264 mg (0.55 mmol) と、DMAD 0.2 ml (1.65 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 5.0 ml を入れ、室温で 24 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 16 mg、収率 6% で化合物(18)と、収量 101 mg、収率 29% で化合物(19)を得た。

2) 触媒を用いた反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 120 mg (0.25 mmol) と、DMAD 0.092 ml (0.75 mmol) を加え、触媒として Pd/C 25 mg (Pd = 1.25 mg) を入れた。溶媒としてドライベンゼン 3.0 ml を入れ、室温で 24 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 4.2 mg、収率 3.3% で化合物(18)と、収量 16.8 mg、収率 10.7% で化合物(19)を得た。

3) 超音波を用いた反応：フレイムドライをし、アルゴン置換したフラスコに 3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1) 240 mg (0.5mmol) と、DMAD 0.18 ml (1.5 mmol) を加え、ルイス酸触媒として Pd/C 50 mg (Pd = 2.5 mg) を入れた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、超音波を照射した。還流装置を付けた上で 24 時間攪拌し、反応溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1) で単離・精製したところ、収量 12.4 mg、収率

4.9%で化合物(18)と、収量 64.7 mg、収率 18.7%で化合物(19)を得た。

**18** : Green micro prisms (from acetonitrile); mp 194.0-195.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.42 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.41 (3H, s), 5.63-5.71 (1H, m), 6.12 (1H, d, *J* 12.2), 6.23-6.28 (1H, m), 6.61 (1H, d, *J* 11.1), 7.16-7.18 (2H, m), 7.31-7.39 (3H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 41.16, 46.54, 52.65, 52.93, 53.04, 54.93, 103.89, 118.22, 123.82, 124.01, 124.59, 128.16, 129.14, 130.20, 132.11, 133.83, 135.03, 139.01, 156.99, 157.85, 165.05, 167.55, 170.45; MS *m/z* (rel. intensity) 502 (M<sup>+</sup>), 428, 311, 279, 267, 198, 149; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1742, 1708, 1691 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> : C, 64.54; H, 4.41; N, 5.58. Found : C, 64.64; H, 4.18; N, 5.36.

**19** : Red needles (from dichloromethane-hexane); mp 251.0-252.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.56 (6H, s), 3.61 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.17 (1H, ddd, *J* 8.3, 1.4, 0.4), 7.48-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, ddd, *J* 8.4, 7.2, 1.4), 7.62 (1H, ddd, *J* 8.3, 7.2, 1.2), 7.87 (1H, ddd, *J* 8.4, 1.2, 0.4); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1758, 1749, 1733, 1717, 1682 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> : C, 62.96; H, 4.32; N, 2.22. Found : C, 62.82; H, 4.18; N, 2.43.

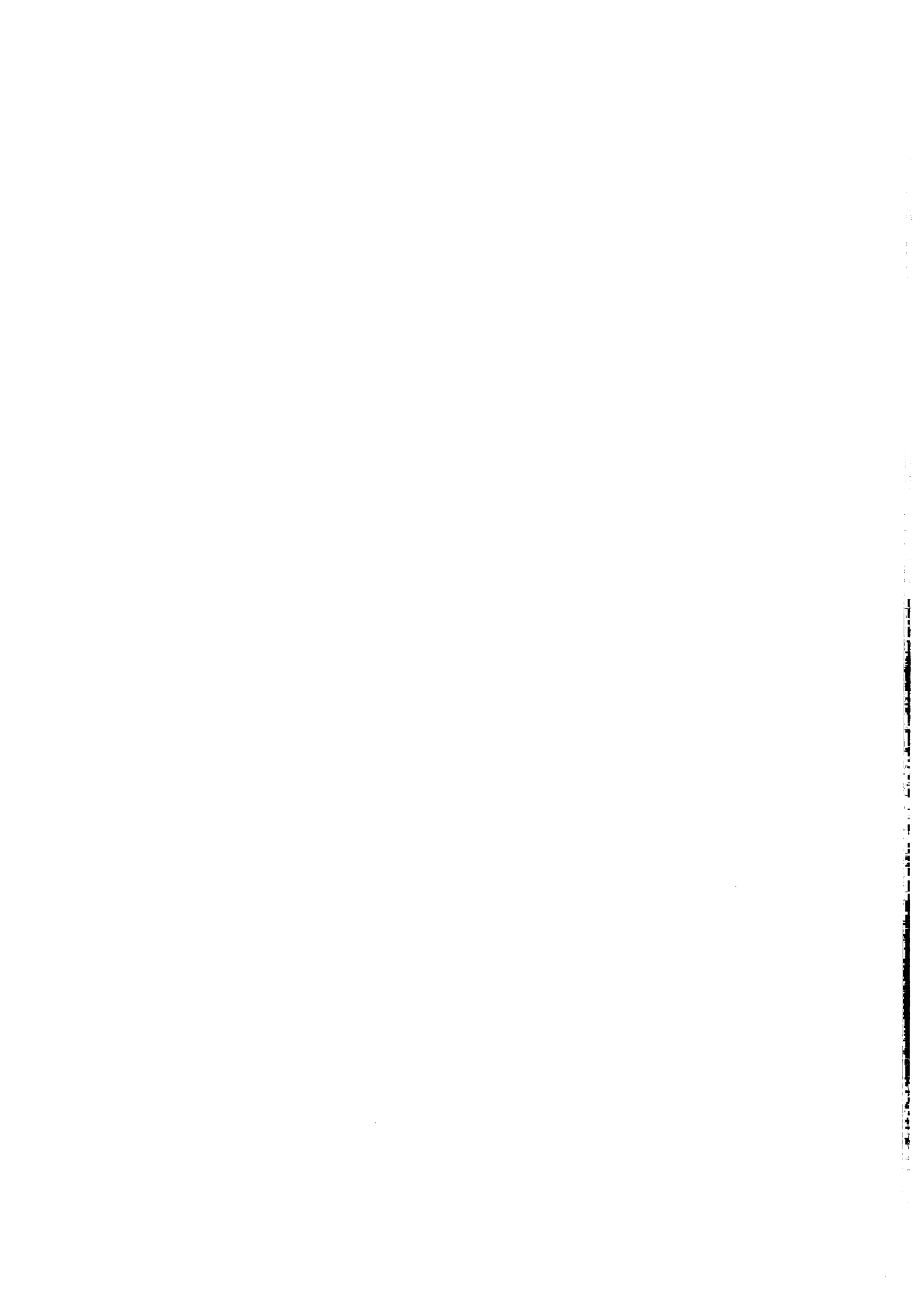
## 参考文献

1. Pakawn Nohg Kunsarn, and Christopher A. Ramsden, *Tetrahedron*, 1997, 53(10), 3805-3830.
2. N. Abe, H. Fujii, K. Tahara, and M. Shiro, *Heterocycles*, 2001, 55(9), 1659-1662.
3. J. Barluengu, M. Ferrero, and F. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1990, 2193.
4. P. Molina, M. J. Vilaplana, and A. Pastor, *Synlett*, 1992, 873.
5. P. Molina, A. Pastor, and M. J. Vilaplana, *Tetrahedron*, 1993, 49, 7769.
6. P. Molina, A. Pastor, and M. J. Vilaplana, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3773.
7. P. Molina, M. Alajalin, A. Vidal, and P. Sanchez-Audrada. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 929.
8. T. Saito, H. Ohmori, E. Furuno, and S. Motoki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1992, 22.
9. P. Molina, A. Lorenzo, and E. Aller, *Tetrahedron*, 1992, 48, 4601.
10. Q. Zhang, C. Shi, H. Ren Zhang, and K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 7977.
11. P. Molina, M. Alajalin, and A. Vidal, *J. Org. Chem.*, 1990, 56, 6140.
12. N. Abe, I. Osaki, S. Kojima, H. Matsuda, Y. Sugihara, and A. Kakehi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1996, 2351.
13. N. Abe, H. Matsuda, Y. Sugihara, and A. Kakehi, *Heterocycles*, 1991, 33, 1323.
14. C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
15. K. Yamane, K. Fujimori, J. -K. Sin, and T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1977, 50, 1184.
16. Y. Sugihara, T. Murafuji, N. Abe, M. Takeda, and A. Kakehi, *New J. Chem.*, 1998, 22, 1031.
17. T. Kobayashi, and M. Nitta, *Chemistry Letters*, 1986, 1459-1462.
18. B. A. Boyd, R. J. Thoma, and R. H. Neilson, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6121.
19. J. Bellan, M. Sanchez, and A. Murillo, *Bull. Soc. Chim.*, 1985, 491.
20. J. Barluengu, F. Lopea, and F. Palacios, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1681.
21. N. Abe, and T. Nishiwaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54, 1277.
22. N. Abe, K. Tanaka, and T. Nishiwaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1978, 429.
23. N. Abe, Y. Fukazawa, Y. Hirai, T. Sakurai, K. Urushido, and A. Kakehi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 1784.
24. A. Altomare, M. Cascarano, C. Giacovazzo, and A. Guagliaradi, *J. Appl. Cryst.*, 1994, 26, 343.

25. **TEXAN for Windows version 1.06: Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1997-9).**





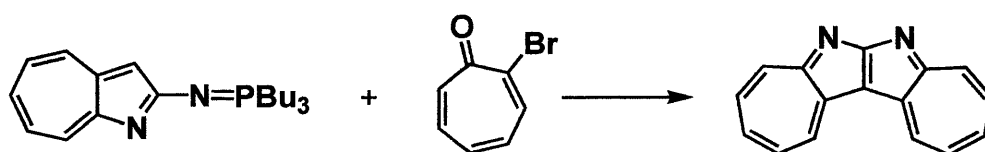


## 第4章 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレンの反応に関する研究

### 4-1 緒言

前章までに、環窒素とリン原子が相互作用している 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**1**)の反応は、1-アザアズレンの 1 位窒素が反応に関与しての Tandem aza-Wittig / cyclization が進行し、一挙に Peri 縮合型の三環性縮合環を形成することを見出した。

先に述べたが 2-トリフェニルホスホイミノピリジン(**3b**) (別名: 2-ピリジリイミノホスホラン) は、正常な aza-Wittig 反応を行うのみであった。ここで、2-トリフェニルホスホイミノピリジン(**3b**)と同様に、環窒素とリン原子が相互作用しない 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**5**)が aza-Wittig 反応により、シッフ塩基やカルボジイミドを生成するのか、Tandem 型反応するのかは興味を持たれるところである。多大の興味にも関わらず、本研究を開始する段階では 2-ホスホイミノ-1-アザアズレンについては次の一例の報告がなされたのみであった (Scheme 33)。<sup>1)</sup>



M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama, and A. Akaogi, *Tetrahedron Letters*, 831, (1993).

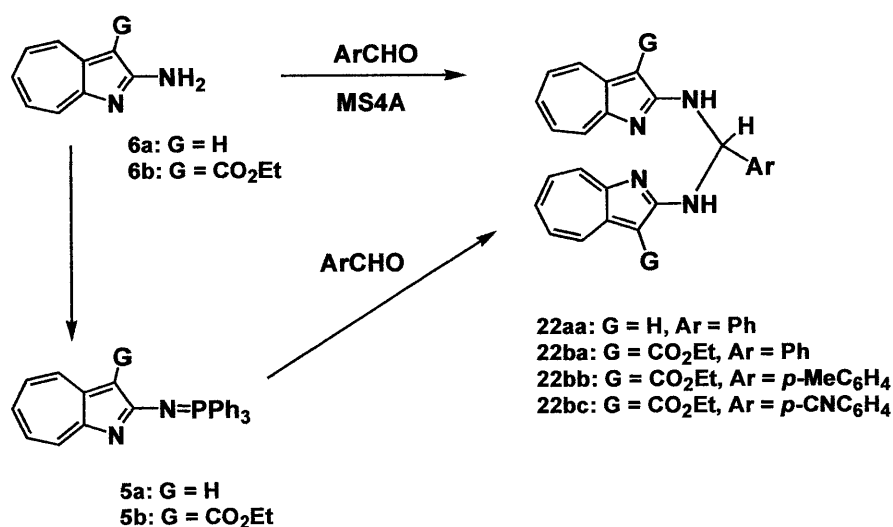
Scheme 33.

この報告を考察すると、適切な試薬条件の適用により aza-Wittig 反応の生起、Tandem aza-Wittig / cyclization による新規 Cata 縮合複素環の構築が可能になると考えられる。

そこで次に私は、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン類(**5**)の反応を検討することにした。

### 4-2 アルデヒド類との反応

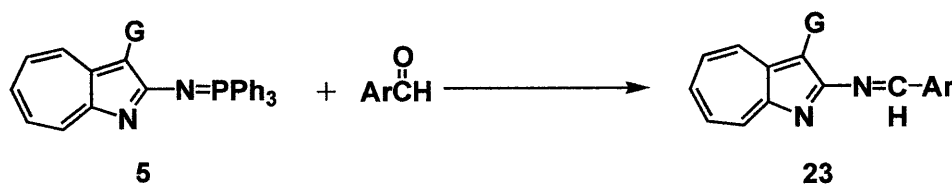
シッフ塩基は合成反応上、非常に有用な化合物であるが、アザアズレン環側鎖としてシッフ塩基を導入した化合物はこれまでに合成されていない。一般的な方法として、脱水剤存在下に 2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**) とベンズアルデヒドをキシレン還流下 75 時間反応させたところ、ベンズアルデヒドに二分子の 2-アミノ-1-アザアズレンが反応した化合物(**22ba**)が得られた (Scheme 34)。



Scheme 34.

化合物(22ba)は、MS で分子イオンピークが  $m/z$  521( $M^{+}+1$ )に現れ、<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは  $\delta$ 7.29 にメチン水素のシグナルが観測された。また IR スペクトルでは 3379  $\text{cm}^{-1}$  に N-H の吸収があったこと、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 二次元 NMR スペクトルでは、 $\delta$ 7.79 (1H, t,  $J$  8.5)と、8.60 (2H, br d,  $J$  8.5, N-H)の間に相関が見られたこと、<sup>13</sup>C NMR スペクトルにおいて  $\delta$ 64.22 にメチン炭素のシグナルが観測されたことからこの構造を推定した。

前章で述べたように、2-ピリジリイミノホスホラン(3b)はアリアルアルデヒド類と反応し、高収率でシッフ塩基(7b)のみを与えていることから、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5)にアリアルアルデヒド類を作用させる方法は、Scheme 35 に示すようなシッフ塩基合成に効果的と考えられる。



Scheme 35.

そこで、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)と、ベンズアルデヒドの反応を行った (Scheme 34)。キシレン溶媒中 60 °C で 94 時間加熱攪拌したが、反応は進行しなかった (Entry 1)。そこで、反応温度を 125 °C に変更し 140 時間加熱攪拌したが、反応は複雑になり生成物の単離には至らなかった (Entry 2)。酢酸パラジウムをルイス酸触媒として添加し反応を行ったが、同様に反応は複雑となり、明確な生成物は得られなかった (Entry 3)。

2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**5a**)では、反応性が高く反応が複雑になったと考えた。そこで、3位に共鳴安定効果のあるエチルエステル基を導入することで反応性を抑えた、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(**5b**)とアルデヒド類の反応を行った。ベンズアルデヒドを加え、125 °Cで200時間加熱攪拌を行うと、原料(**5b**)のほかに二種類の黄色スポットが確認された。ひとつは、原料(**5b**)が加水分解された2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**)であった。もう一方は、先に得られている化合物(**22ba**)と一致した(Entry 4)。ルイス酸触媒として酢酸パラジウムを用いたが、反応は複雑となり明確な化合物の単離はできなかった(Entry 5)。

同様の実験手順で、各種アリールアルデヒド類との反応を行った。

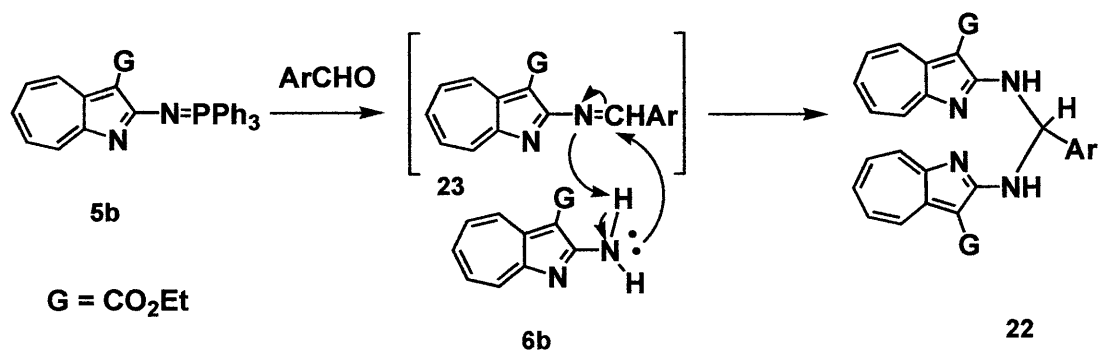
電子供与性基を置換基として有する、*p*-トルアルデヒドとの反応では、ベンズアルデヒドとの反応と同様の結果となり、化合物(**22bb**)が得られた(Entry 6)。一方で、電子吸引性基を置換基として有する、*p*-シアノベンズアルデヒドとの反応では収率が向上した(Entry 7)。8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**1**)とアリールアルデヒド類の反応と同様に、電子求引性基は反応を促進させることを見出した。

Table 5. Reactions of **5** with aryl aldehydes.

Entry	5	Aldehyde	Conditions			Products (Yield / %)
			Catalyst	Temp/°C	Time/h	
1	<b>5a</b>	PhCHO	—	60	94	<b>5a</b> (89)
2	<b>5a</b>	PhCHO	—	125	140	Complex mixture
3	<b>5a</b>	PhCHO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	200	Complex mixture
4	<b>5b</b>	PhCHO	—	125	200	<b>22ba</b> (20) <b>5b</b> (25) <b>6b</b> (trace)
5	<b>5b</b>	PhCHO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	125	200	Complex mixture
6	<b>5b</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	—	125	200	<b>22bb</b> (24) <b>5b</b> (11) <b>6b</b> (19)
7	<b>5b</b>	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	100	<b>22bc</b> (92) <b>5b</b> (3) <b>6b</b> (1)
8	<b>5b</b>	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	200	<b>22bc</b> (56) <b>5b</b> (2) <b>6b</b> (16)

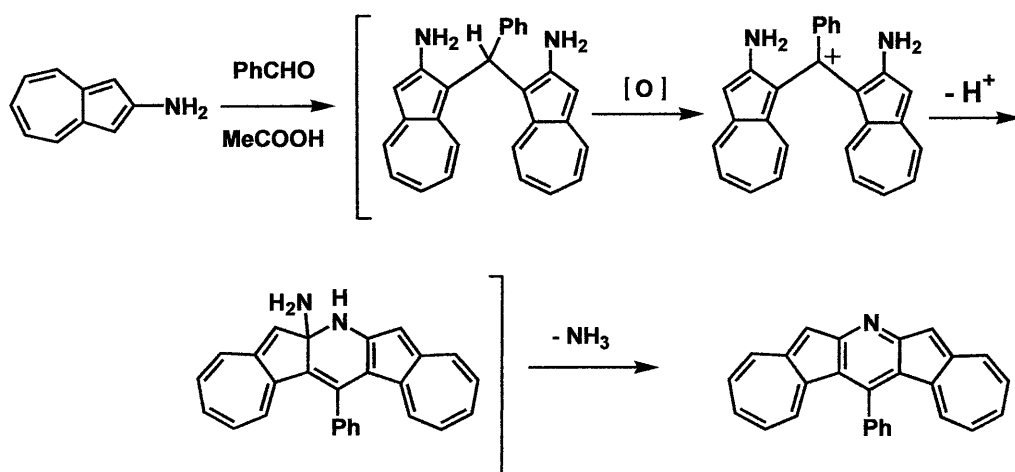
この反応においては aza-Wittig 反応の速度が遅く、系中で生成したシッフ塩基(**23**)に、加水分解され生成した2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**)が反応することで、化合物(**22**)が生成すると考えられる(Scheme 36)。

この反応機構を検討するために、Entry 8において反応中に少量の2-アミノ-1-アザアズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**)を加えたところ反応が促進された。Scheme 36の反応機構を支持するものである。



Scheme 36.

アズレン系において、アズレンのアミノ誘導体にベンズアルデヒドを反応させると、アミノ基ではなくアズレンの3位の炭素同士が結合した二量化中間体を経て、環化生成物を与えるという報告がなされている (Scheme 37)。<sup>2)</sup>



T. Okajima, T. Terazono, S. Ito, N. Morita, and T. Asano, *Heterocycles*, 667, (2001).

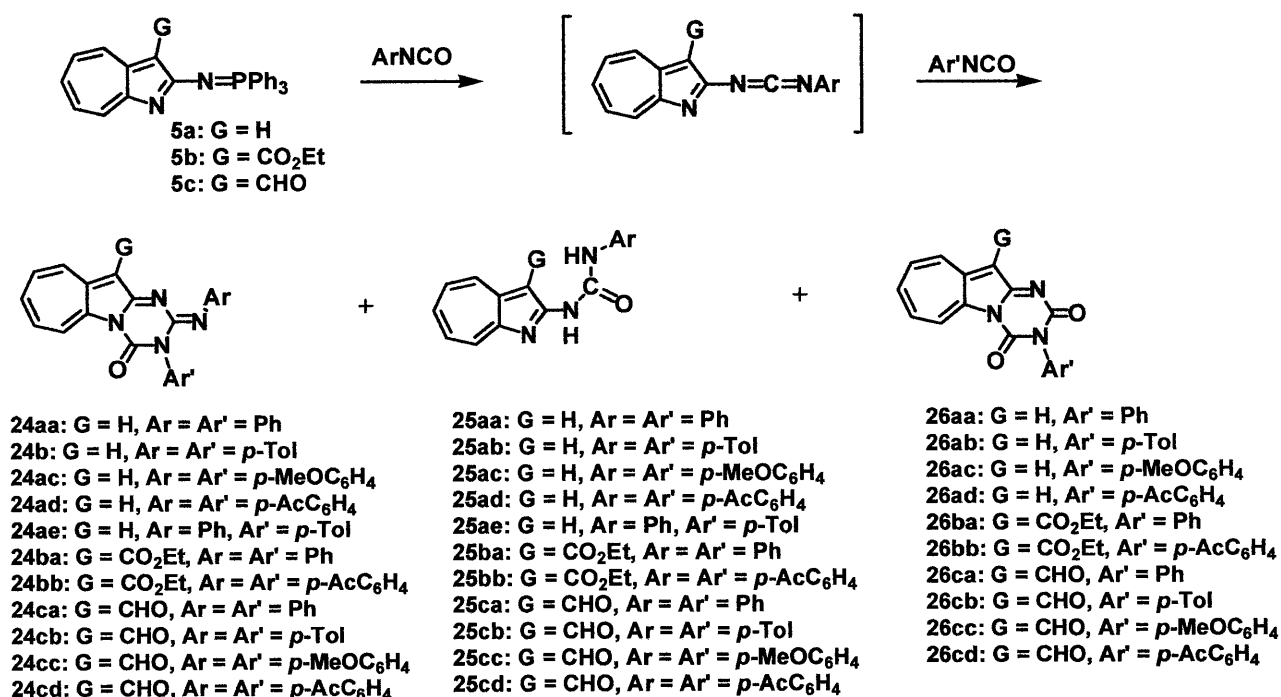
Scheme 37.

これは、2位のアミノ基の反応性が低いことを示している。アザアズレン系においても2位のアミノ基の反応性が比較的 low、3位に不活性な置換基が存在して3位が反応に関与できない時にシッフ塩基形成可能であるが、シッフ塩基へのアミノ基の攻撃がシッフ塩基生成よりも速いために、シッフ塩基の単離ができないのであろう。この反応は、Tandem aza-Wittig / nucleophilic addition が生じたものと見なし得る。

### 4-3 ヘテロクムレン類との反応に関する研究

前節では、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5)が aza-Wittig 反応を行い、その後求核反応を受けることを示した。このことは適当な試薬を用いることにより、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5)が Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated cyclization を行い得ることを暗示している。そこで、ヘテロクムレン類との反応を検討することにした。この反応では、アザアズレン環の1位の窒素の反応性を考慮すると、第3章で示した8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とヘテロクムレン類との反応とは異なり、Cata 縮合型複素環を形成する可能性が高い。

ベンゼン中、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)と等量のフェニルイソシアナートを24時間室温で反応したところ、原料(5a)の回収(52%)とともに二種類の生成物として化合物(24aa)と化合物(25aa)を得た (Scheme 38, Entry 1)。フェニルイソシアナートの当量比を3当量に増加し反応を行うと化合物(24aa)の収率は70%まで向上した (Entry 2)。さらに、反応温度を60 °Cまで昇温すると反応は速やかに進行し、3時間の加熱で化合物(24aa)の収率は84%まで向上した (Entry 3)。



Scheme 38.

化合物(24aa)は、MS、元素分析及び、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルからイソシアナートが二分子反応した生成物であり、IR スペクトルで  $1716\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C}=\text{O}$  の吸収は観測され、 $2273\sim 2000\text{ cm}^{-1}$  付近にクムレン型二重結合の吸収は認められなかったことから、環化体生成物であり、X 線結晶構造解析によりその構造を決定した (Figure 13)。七員環部の結合交替も明らかに観測され、これは  $^1\text{H}$  NMR スペクトルのカップリング定数 ( $J = 11.4\text{--}11.5\text{ Hz}$ ,  $J = 9.4\text{--}9.6\text{ Hz}$ ) からの考察と完全に一致した。

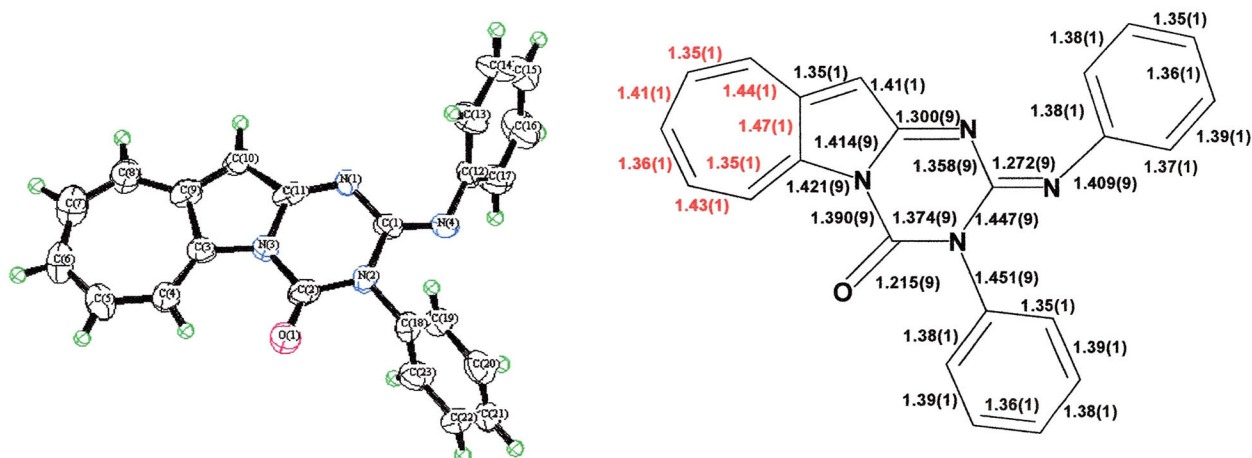


Figure 13. ORTEP<sup>6</sup>) drawing of 24aa with thermal ellipsoids (50% probability).

化合物(25aa)は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにより、イソシアナート一分子との反応した生成物であり、 $\delta 8.6\text{--}9.2$ ,  $11.9\text{--}12.3$  に、二本の幅広いシングレットピークで N-H 水素が観測された。IR スペクトルでは  $3392$ ,  $3255\text{ cm}^{-1}$  に N-H の吸収が、 $1706\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C}=\text{O}$  の吸収が観測されたことから、尿素誘導体と決定した。

興味あることにさらに高温で反応、すなわちキシレン加熱還流下にこの反応を行うと反応は 30 分で終了するが、環化体(24aa)の収率は低下し、新たに化合物(26aa)が 17% の収率で得られた (Entry 4)。化合物(26aa)の構造は、元素分析と MS による分子量から環化体と推定し、スペクトルデータが既知物質と一致したことから決定した。<sup>3,4</sup> 環化体(26aa)は、イミノホスホランがフェニルイソシアナートの  $\text{C}=\text{O}$  ではなく、 $\text{C}=\text{N}$  部分と反応して生じたアブノーマル aza-Wittig 生成物である。<sup>5)</sup>

私がこの研究結果を出したと同時に新田等により類似の報告が出され、ベンゼン還流下に行き、私と同様に環化体(24aa)及び環化体(26aa)を得ていた。<sup>3,4</sup> しかしながら、環化体(26aa)の生成の条件や理由等については不明とされていた。そこで反応のより詳細を検討し反応機構を解明するために、1-アザアズレンの 3 位の置換基の影響、アリール



イソシアナート類のアリール基のパラ位に電子供与性基及び、電子求引性基を導入したときの反応の変化、反応温度による影響を調べた。結果を Table 6 に示した。

等量の *p*-トリルイソシアナートとの反応では、環化体(**24ab**)のみが得られ、尿素誘導体(**25ab**)は生成しなかった (Entry 5)。このことから、メチル基程度の電子供与性基を置換基として持つと、反応は若干促進されると考えられる。そして、電子求引性基を置換基として持つと反応は格段に促進され、素晴らしい収率で環化体(**24ad**)を与えることを見出した (Entry 11)。

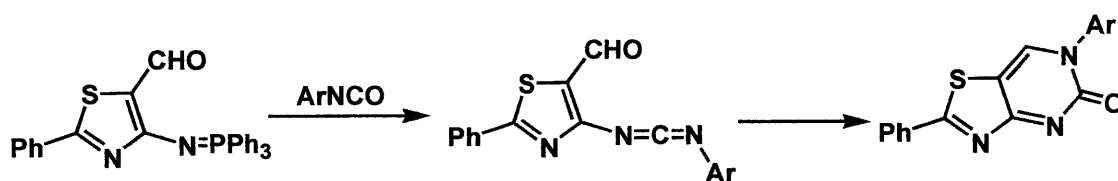
Table 6. Reactions of **5** with aryl isocyanates.

Entry	<b>5</b>	Reagents	Conditions				Products (Yields / %)
			Solvents	Ratio	Temp/°C	Time/h	
1	<b>5a</b>	PhNCO	Benzene	1:1	rt	24	<b>24aa</b> (20) <b>25aa</b> (14) <b>5a</b> (52)
2	<b>5a</b>	PhNCO	Benzene	1:3	rt	24	<b>24aa</b> (70)
3	<b>5a</b>	PhNCO	Benzene	1:3	60	3	<b>24aa</b> (84)
4	<b>5a</b>	PhNCO	Xylene	1:3	reflux	0.5	<b>24aa</b> (49) <b>25aa</b> (37) <b>26aa</b> (17)
5	<b>5a</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:1	rt	24	<b>24ab</b> (33) <b>5a</b> (48)
6	<b>5a</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	rt	24	<b>24ab</b> (72)
7	<b>5a</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	60	3	<b>24ab</b> (84)
8	<b>5a</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	rt	24	<b>24ac</b> (61)
9	<b>5a</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	60	3	<b>24ac</b> (73)
10	<b>5a</b>	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	rt	8	<b>24ad</b> (95)
11	<b>5a</b>	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	60	3	<b>24ad</b> (86)
12	<b>5b</b>	PhNCO	Benzene	1:3	60	4	<b>24ba</b> (45) <b>5b</b> (10)
13	<b>5b</b>	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:3	60	4	<b>24bb</b> (75) <b>5b</b> (12)
14	<b>5c</b>	PhNCO	Benzene	1:3	rt	56	<b>25ca</b> (15) <b>27</b> (17)
15	<b>5c</b>	PhNCO	Xylene	1:3	120	2	<b>24ca</b> (20) <b>25ca</b> (16) <b>26ca</b> (1)
16	<b>5c</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	1:3	120	2.5	<b>24cb</b> (12) <b>25cb</b> (15)
17 <sup>a)</sup>	<b>5c</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	1:3	120	0.5	<b>24cb</b> (49) <b>25cb</b> (15) <b>26cb</b> (19)
18	<b>5c</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	1:3	120	2.5	<b>24cc</b> (1) <b>25cc</b> (37)
19 <sup>a)</sup>	<b>5c</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	1:3	120	1	<b>24cc</b> (4) <b>25cc</b> (34) <b>26cc</b> (30)
20	<b>5c</b>	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	1:3	120	4	<b>24cb</b> (2) <b>25cb</b> (58)
21	<b>5a</b>	PhNCO→ <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	1:1:1	rt	48	<b>24aa</b> (22) <b>24ab</b> (12) <b>24ae</b> (10) <b>25aa</b> (4) <b>5a</b> (18)

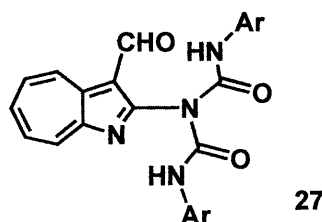
a) Reacted in sealed tube. b) NMR yields.

化合物(5b)とアリアルイソシアナート類の反応は、化合物(5a)とアリアルイソシアナート類との反応結果と同様で、電子求引性基は反応を促進させたものの、収率の若干の低下が見られた。これは、エステル基との共鳴による反応性の低下が原因と考えられる(Entry 13)。

1-アザアズレン上の置換基の影響を検討する際に、ホルミル基とカルボジイミドの間で Dimroth 型電子環状化反応が起きることが知られているので、この反応についても考慮する必要がある (Scheme 39)。<sup>7)</sup>



P. Molina, and A. Arques, *J. Org. Chem.*, **53**, 4654-4663 (1988)



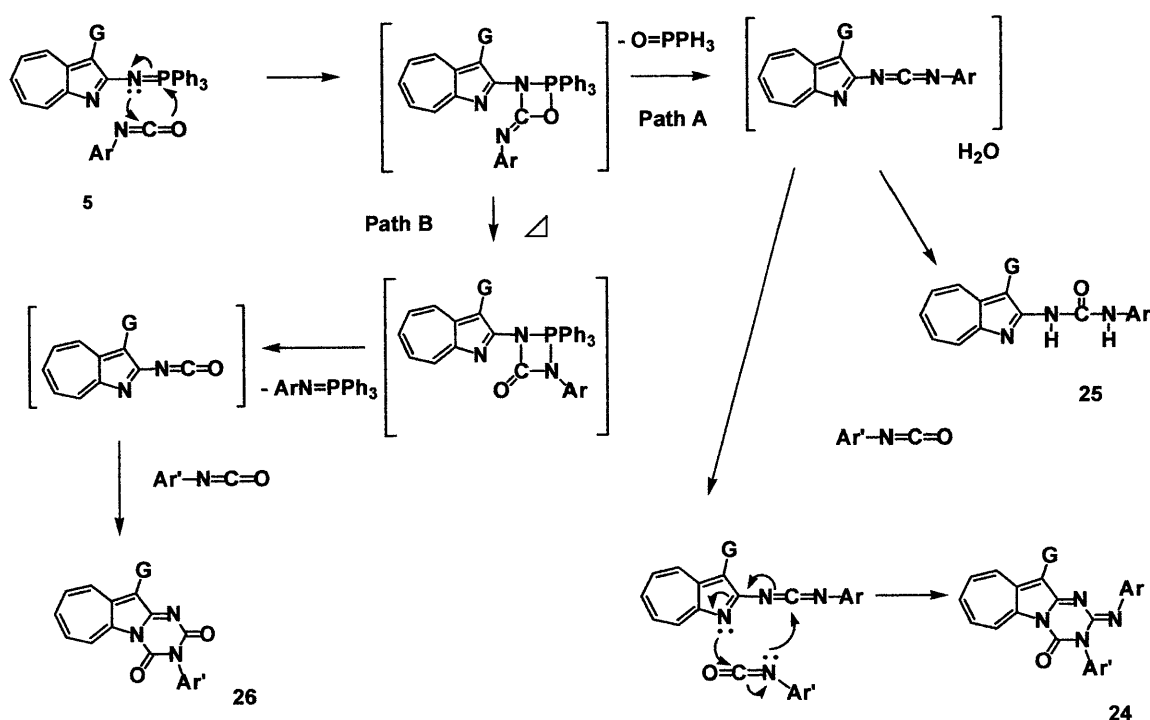
Scheme 39.

2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン-3-カルボアルデヒド(5c)とフェニルイソシアナートの室温での 56 時間の反応では Dimroth 型誘導体は生成せず、尿素誘導体(25ca)と化合物(27)がそれぞれ収率 15%、17%で得られた(Entry 14)。

Dimroth 型誘導体の生成の期待から反応温度を 120 °Cとし、加熱攪拌を行ったが、環化体(24ca)が 20%で、尿素誘導体(25ca)が 16%で、アブノーマル型環化体(26ca)が 1%でそれぞれ得られたのみであった (Entry 15)。残念なことに、今回の研究では Dimroth 型生成物は認められなかった。これは 1-アザアズレンの 3 位のホルミル基が、七員環部との共鳴により反応性が低下しているためと考えられた。

この差異により、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン-3-カルボアルデヒド(5c)とイソシアナート類の反応では、尿素誘導体(25)が主生成物となった (Entry 14~20)。これは、3 位に強い電子求引性基が存在することで環窒素の求核能力が低下し、付加反応が起りにくくなったことに起因すると考えられる。このためカルボジイミド中間体が安定化され、処理中に加水分解された結果、尿素誘導体が主生成物になると考えられる。

反応機構を解明するために二種類のアリールイソシアナート類を順に加え、交差型生成物が得られるかを検討した (Entry 21)。まず等量のフェニルイソシアナートを加え、室温で 24 時間攪拌した。そこに等量の *p*-トリルイソシアナートを加え、室温で 24 時間攪拌した。結果、<sup>1</sup>H NMR スペクトルと MS 上で環化体(24aa, 24ab)のほかに、交差型生成物(24ae)が観測された。このことは、まず aza-Wittig 反応が起こり、次に環窒素とイソシアナート類が付加反応し、その後環化することを示唆している。また、反応副生成物としてアリールイミノホスホランが確認されたことも考慮すると、反応機構は Scheme 40 のように考えられる。

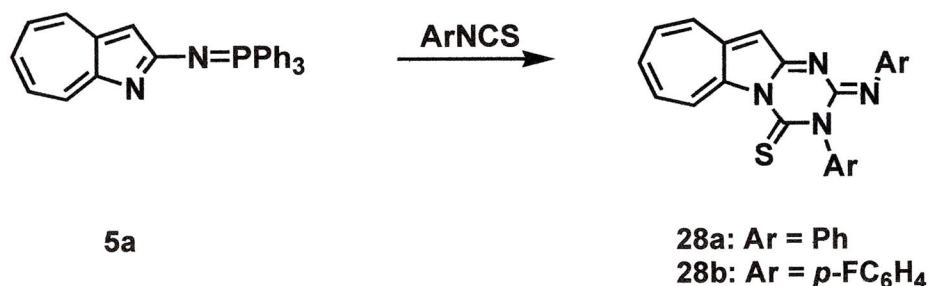


まず aza-Wittig 反応が起こり、四員環付加環化中間体が生成する。

**Path A)** : その後ノーマル型にトリフェニルホスフィンオキシドが脱離し、カルボジイミド中間体となり、さらにもう一分子のイソシアナート類と環窒素が付加反応し、電子環状化すると環化体(24)を与える。また、カルボシイミド中間体が処理中に加水分解を受けることで尿素誘導体(25)を与える。

**Path B)** : 80 °C以上の高温条件化では、四員環付加環化中間体において O-P 結合から N-P 結合への熱転位、続いて ArN=PPh<sub>3</sub> 脱離により 2-(1-アザアズレニル)-イソシアナートを形成するアブノーマル型 aza-Wittig 反応が生起し、環化体(26)を与える。

次に、ヘテロクムレン類としてイソチオシアナート類を用いて反応を行った (Scheme 41)。



Scheme 41.

フェニルイソチオシアナートを加え、これまでと同様の実験操作を行った。室温では反応が進行しなかった。次に反応温度を 60 °C に昇温し、24 時間加熱攪拌を行うと赤色針状晶(28a)が 84% の収率で得られた。化合物(28a)は MS より分子量が 380 (M<sup>+</sup>) であり、<sup>1</sup>H NMR のスペクトルデータ δ 9.92 (1H, d, *J* 9.5), 7.33 (1H, d, *J* 10.6), 7.00 (1H, dd, *J* 10.8, 9.5), 6.94 (1H, dd, *J* 10.6, 9.4), 6.90 (1H, ddd, *J* 10.8, 9.4, 1.2) であり、環化体(24aa)と類似していたことから、2-phenylimino-3-phenyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1,3,4a-triazabenz[a]azulene-4-tione と推測した。X 線結晶構造解析の結果もこの構造と一致した (Figure 14)。

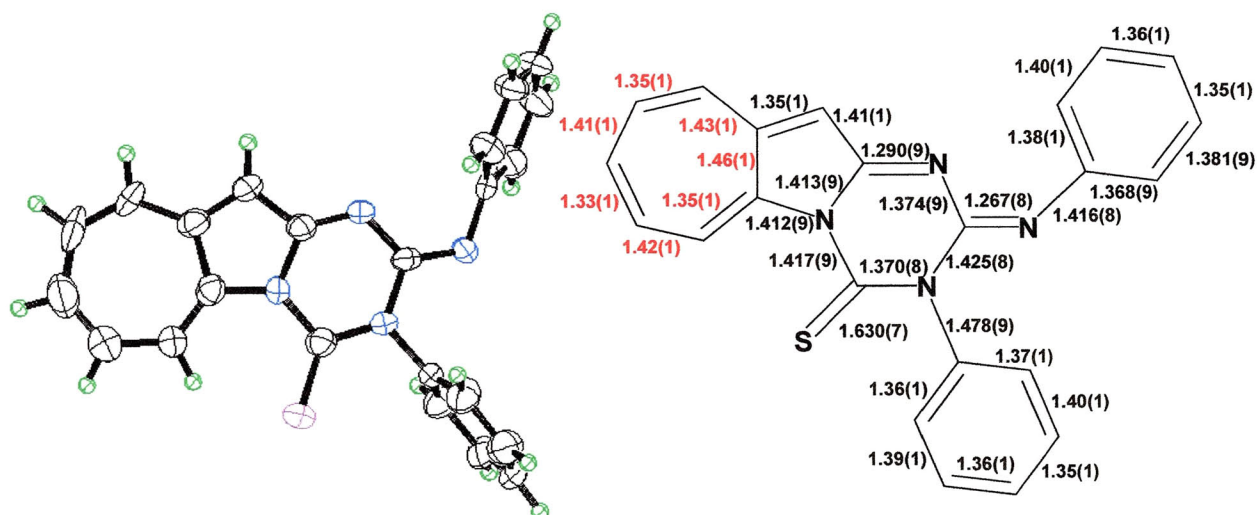


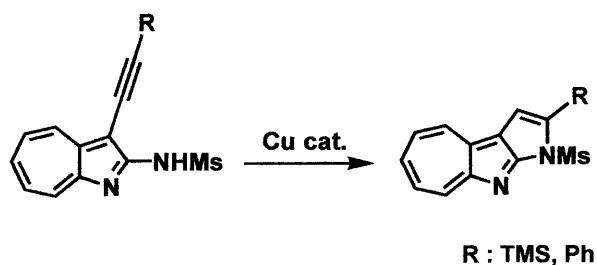
Figure 14. ORTEP<sup>6)</sup> drawing of 28a with thermal ellipsoids (50% probability).

続いて、より強い電子求引性基を持った、*p*-フルオロフェニルイソチオシアナートとの反応を検討行った。反応温度 60 °C で、20 時間加熱攪拌すると二種類の化合物が得られた。ひとつは環化体(28b)で、収率 39% で得られた。しかしもう一方は複雑な化合物であり、構造決定には至らなかった。

#### 4-4 3-エチニル-2-ホスホイミノ-1-アザアズレン類の合成と反応

前節までに、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5)がアルデヒド類との反応では aza-Wittig 反応を行い、その後求核反応を受けること、ヘテロクムレン類との反応では Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated cyclization を行い、Cata 縮合型複素環を形成することを明らかにした。

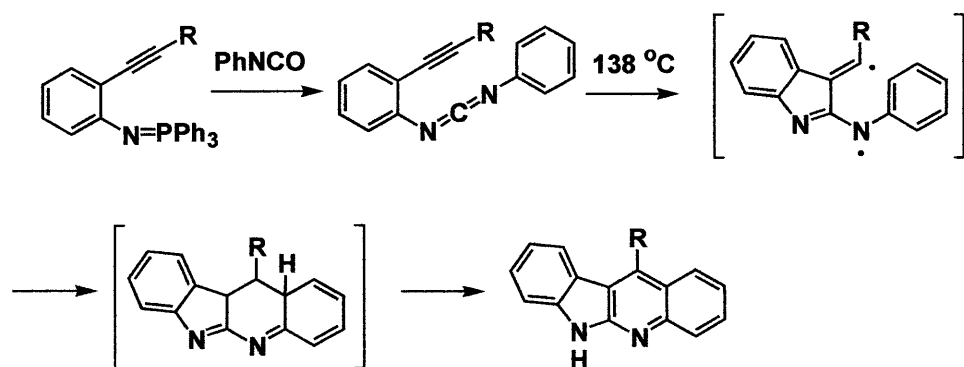
芳香族と共役したアセチレン類は、光化学的または電気化学的な興味などから多くの研究がなされている。アザアズレン系にアセチレン類を導入することで、新しいπ電子系の構築が可能となり、新規な物性の発現や新規な縮合複素環合成への応用もまた可能となる。先に当研究室の梅田らにより、2-アミノ-3-エチニル-1-アザアズレン類の合成とその環化によるピロール縮合 1-アザアズレンの生成が行われている (Scheme 42)。<sup>10)</sup>



H. Fujii, N. Abe, N. Umeda, and A. Kakehi, *Heterocycles*, **283**, (2002).

Scheme 42.

またエチニル基を介した縮環反応として、エリプチシン類縁体化合物の合成の報告もある (Scheme 43)。<sup>11)</sup>

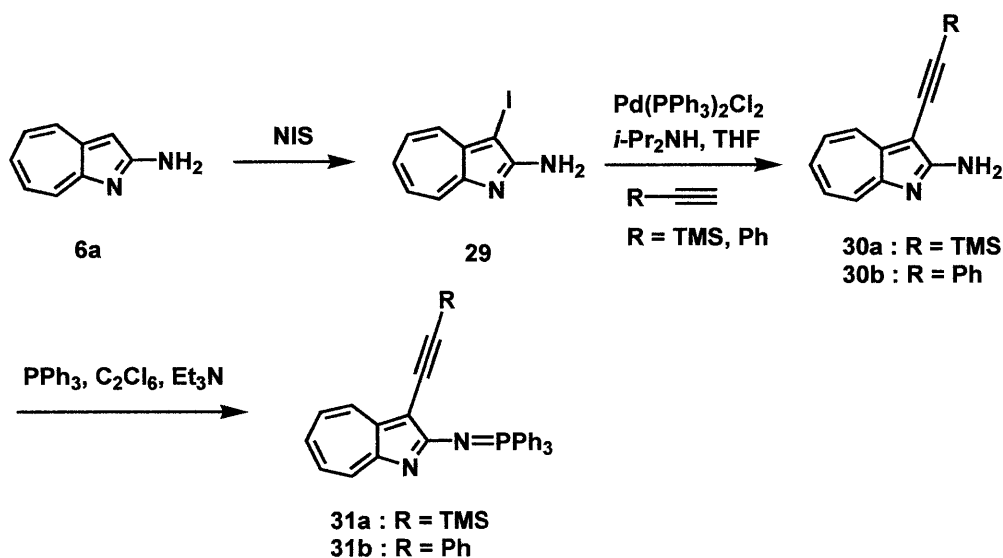


H. Li, J. L. Petersen, and K. K. wang, *J. Org. Chem.*, 5512 (2002).

Scheme 43.

そこで 3-エチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン類を合成することができれば、ホスホイミノ基とエチニル基が関与した縮合複素環の形成が期待できる。また、イソシアナート類を作用させることでエリプチシン類縁体化合物の形成も期待できることから、合成を行った。

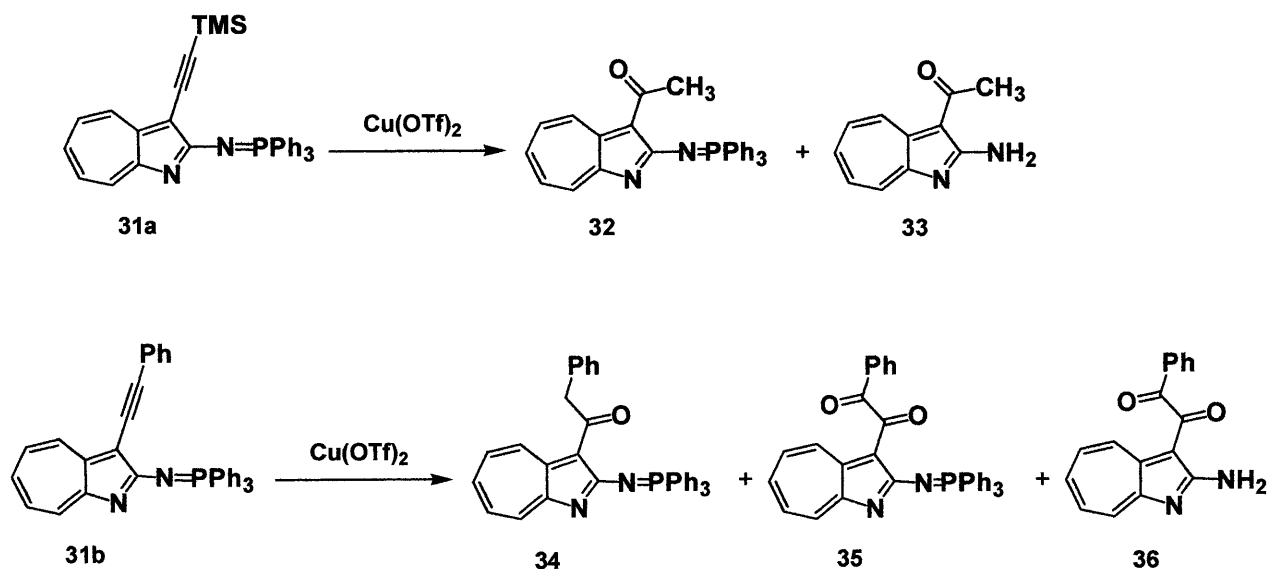
2-アミノ-1-アザズレン(6a)にクロロホルム溶媒中、*N*-ヨードスクシンイミド (NIS) を加え、室温で攪拌することで 2-アミノ-3-ヨード-1-アザズレン(29) を合成した。得られた化合物(29)とアセチレン類 (トリメチルシリルアセチレン、フェニルアセチレン) との菌頭カップリング反応により、対応する 2-アミノ-3-エチニル-1-アザズレン類(30a, 30b)を合成した。次に、Appel 法を利用したホスホイミノ化により、目的とした 3-エチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン類 (31a, 31b)の合成に成功した (Scheme 44)。



Scheme 44.

化合物(31a, 31b)の構造は、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  二次元 NMR スペクトルにより推定した。七員環部の水素は、化合物(31a)では  $\delta$ 7.14 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.6), 7.27 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.6), 7.29 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.2), 7.63 (1H, d,  $J$ 9.2), 7.96 (1H, d,  $J$ 10.0) に観測され、化合物(31b)においても  $\delta$ 7.15 (1H, dd,  $J$ 9.9, 9.4), 7.28 (1H, dd,  $J$ 9.9, 9.6), 7.29 (1H, dd,  $J$ 10.1, 9.4), 7.63 (1H, d,  $J$ 9.6), 8.05 (1H, d,  $J$ 10.1) に観測された。IR スペクトルでは、両化合物ともに  $\text{C}\equiv\text{C}$  の吸収が確認された。

Scheme 43 に示されるように、2-アミノメシチル-3-エチニル-1-アザズレン類の銅触媒存在下の反応により、ピロール環が縮環した化合物が得られることが知られている。そこで化合物(31a, b)について、各種ルイス酸触媒下での反応性の検討を行った (Scheme 45)。



Scheme 45

1,2-ジクロロエタン溶媒中、ルイス酸触媒として等量のヨウ化銅 (I) 存在下に化合物(31a)を、24 時間還流攪拌を行った。しかし、反応は進行しなかった (Entry 1)。化合物(31b)においても同様の操作を行ったが反応は進行しなかった (Entry 2)。

そこで、銅触媒を銅 (II) トリフラートに変更し反応を行ったところ、エチニル基が酸化され、TMS 基が脱離した化合物(32)とそのアミノ体(33)が、それぞれ収率 8%と 10% で得られた (Entry 3)。化合物(33)は反応で生成したというよりは、化合物(32)がシリカゲルカラムクロマトグラフィー中で加水分解を受け生成したと考えられる。

Table 7. Reaction of **31** in the presence of Lewis acid catalysts.

Entry	31	Catalysts	Conditions		Products (Yields / %)
			Solvents	Time/h	
1	<b>31a</b>	CuI	1,2-dichloroethane	24	No reaction
2	<b>31b</b>	CuI	1,2-dichloroethane	24	No reaction
3	<b>31a</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1,2-dichloroethane	24	<b>32</b> (8) <b>33</b> (10)
4	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1,2-dichloroethane	12	<b>34</b> (25) <b>35</b> (2) <b>31b</b> (32)
5	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1,2-dichloroethane	24	<b>34</b> (trace) <b>35</b> (3) <b>36</b> (18)
6	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1,2-dichloroethane	48	<b>35</b> (18) <b>36</b> (33)
7	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1,2-dichloroethane	96	<b>35</b> (8) <b>36</b> (44)
8	<b>31a</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Benzene	48	<b>32</b> (18) <b>33</b> (17)
9	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Benzene	8	<b>34</b> (13) <b>35</b> (5) <b>36</b> (41)
10	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Benzene	48	<b>35</b> (5) <b>36</b> (72)
11 <sup>a)</sup>	<b>31b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Benzene	48	<b>34</b> (trace) <b>31b</b> (85)
12	<b>31b</b>	ZnCl <sub>2</sub>	Benzene	48	No reaction
13	<b>31b</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Benzene	1	Complex mixture
14	<b>31b</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	Benzene	48	No reaction

a) Catalyst used 0.1 eq.

化合物(**32**)の構造は各種スペクトル解析により推定した。IR スペクトルにおいて C≡C の吸収が確認されず、1608 cm<sup>-1</sup>に C=O の吸収が観測された。<sup>1</sup>H NMR スペクトルにより、 $\delta$ 3.02 に 3H 分のアセチル基のメチル水素のシグナルが観測され、七員環部の水素もそれぞれ  $\delta$ 7.30 (1H, dd, *J*10.4, 9.7), 7.48 (1H, dd, *J*10.4, 9.8), 7.55 (1H, dd, *J*10.2, 9.7), 7.74 (1H, d, *J*9.8), 9.30 (1H, d, *J*10.2)に確認された。

化合物(**33**)は IR スペクトルにおいて C≡C の吸収が確認されず、1635 cm<sup>-1</sup>に C=O の吸収を、3383 cm<sup>-1</sup>に NH<sub>2</sub> の吸収が観測された。<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは、 $\delta$ 2.78 に 3H 分のアセチル基のメチル水素のシグナルが観測され、七員環部の水素もそれぞれ  $\delta$ 7.58 (1H, dd, *J*10.0, 9.6), 7.73 (1H, ddd, *J*10.4, 10.0, 0.8), 7.77 (1H, ddd, *J*10.0, 9.6, 0.8), 7.16 (1H, d, *J*10.0), 8.43 (1H, d, *J*10.8)に確認された。また  $\delta$ 5.12 にアミノ基の 2H 分の水素が確認された。これらのことから構造を推定した。

一方、化合物(**31b**)を等量の銅トリフラート存在下で還流攪拌を 12 時間行ったところ、化合物(**31a**)の反応と同様にエチニル基が酸化された化合物(**34**)と、興味深いことにエチニル基がジケトンに酸化された化合物(**35**)が、それぞれ 25%と 2%の収率で得られた (Entry 4)。反応時間をさらに長くすると化合物(**34**)の収率は低下し、化合物(**36**)が生成



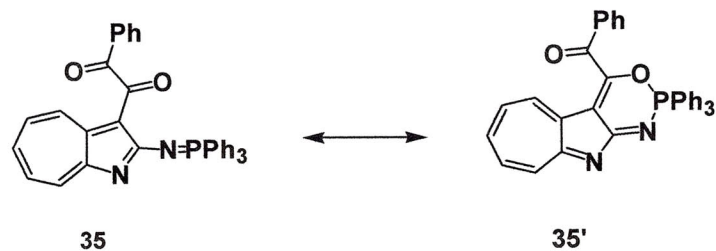
した (Entry 5)。さらに反応時間を長くすると化合物(36)の収率は上昇し、92 時間還流攪拌したとき 44%の収率で得られた (Entry 7)。

ドライベンゼンを溶媒として反応を行ったところ、化合物(31a)との反応では化合物(32)が 18%、化合物(33)が 17%で得られた (Entry 8)。化合物(31b)との反応でも化合物(34)が 13%、化合物(35)が 5%、化合物(36)が 41%で得られたことから、溶媒中の水分子は酸化に影響していないことが示された (Entry 9)。

ルイス酸触媒量を 0.1 等量にし反応を行ったところ、化合物(34)が痕跡量ながら薄層上で確認された (Entry 11)。これらのことから、エチニル基の酸化には銅トリフラートが影響していると示唆される。そこでいくつかのルイス酸触媒を用い、酸化について検討した。まず、塩化亜鉛を触媒として用いたが反応は進行しなかった (Entry 12)。次に酢酸パラジウムを触媒として用いたが反応が複雑となり、明確な生成物は得られなかった (Entry 13)。イッテリビウムトリフラートを触媒として使用したが、反応は進行しなかったことから、カウンターカチオンとしてのトリフラートだけでは、酸化は起こらないことが示された (Entry 14)。これらの結果から、エチニル基に配位可能でかつ、酸化に関与できるルイス酸触媒は銅 (II) トリフラートのみであることが確認された。

化合物(34)は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの解析から、 $\delta$ 4.95 にメチレン水素の 2H 分の水素シグナルが観測され、また七員環部の水素が  $\delta$ 7.29 (1H, dd,  $J$ 10.4, 9.6), 7.39 (1H, dd,  $J$ 10.2, 9.6), 7.48 (1H, dd,  $J$ 10.4, 10.1), 7.71 (1H, d,  $J$ 10.1), 9.26 (1H, d,  $J$ 10.2) に、及びトリフェニルホスホイミノ基のベンゼン環水素のシグナルが  $\delta$ 7.43-7.47 (6H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.85-7.90 (6H, m) に観測された。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルにおいては  $\delta$ 48.68 にメチレン炭素のシグナル及び、 $\delta$ 196.90 にカルボニル炭素が観測された。また IR スペクトルからも  $1626\text{ cm}^{-1}$  に C=O の吸収が観測されたことから、推定した。

化合物(35)は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの解析から、メチレン水素の 2H 分の水素シグナルは観測されず、また七員環部の水素が  $\delta$ 7.35-7.40 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J$ 10.2, 9.8), 7.77 (1H, d,  $J$ 10.1), 9.28 (1H, d,  $J$ 9.8) に、及びトリフェニルホスホイミノ基のベンゼン環水素のシグナルが  $\delta$ 7.33-7.39 (6H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.54-7.59 (6H, m) に観測された。このベンゼン環水素シグナルは、これまでに合成したホスホイミノ化合物のシグナルと比較すると高磁場に観測され、リン原子への電子供与が推測される。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルにおいては  $\delta$ 192.29, 195.25 にカルボニル炭素が観測された。また IR スペクトルからは  $1677\text{ cm}^{-1}$  に C=O の吸収が観測され、 $1111\text{ cm}^{-1}$  と  $883\text{ cm}^{-1}$  に P-O-C の鋭い吸収が観測された。これらの結果と、序論の Figure 7, 8 に示したように、シクロヘプタオキサホスホールとその原子化異性体が安定に存在することが知られていることを考慮すると、化合物(35)は Scheme 46 に示す構造が推測される。



Scheme 46

そこで化合物(36)のアミノ基をホスホイミノ化し、化合物(35)との比較を行った。フレイムドライをし、アルゴン置換した二ロフラスコに化合物(36)を加え、ドライベンゼンとトリエチルアミン溶液に溶解させた。そこにトリフェニルホスフィン、ヘキサクロロエタンを加え、5 時間還流撹拌を行った。得られた生成物の各種スペクトルデータの解析結果は、化合物(35)の解析結果と一致した。

Gaussian '03 (RHF/6-31G\*)を用い化合物(35)の安定構造について考察した (Figure 15)。

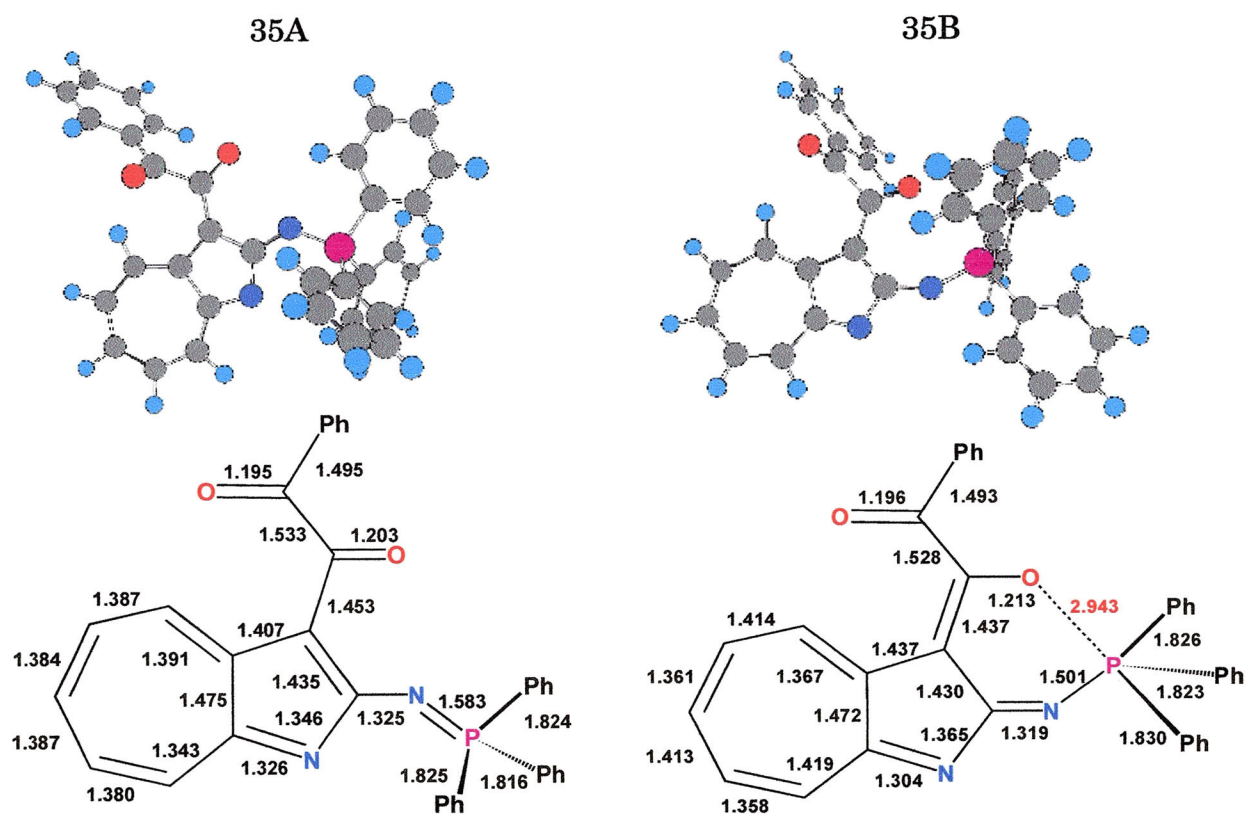


Figure 15. Calculated bond length (Å), and the optimized structure of 35.

計算の結果、二種類の安定構造(35A, 35B)が示された。両者のエネルギー差は 6 kcal/mol であり、35B の構造がより安定であることが分かった。ケトン酸素原子とホスホイミノ基のリン原子との間には完全な結合は形成しないことが分かった。しかしその原子間距離は 2.943 Å であり、この値は酸素-リン共有結合の 1.79 Å と van der Waals 半径 3.3 Å の中間の値である。また、ケトン酸素原子-リン原子-フェニル基の炭素原子の結合角  $\angle\text{O-P-C}$  が  $178.5^\circ$  とほぼ直線に近い値で得られた。加えて、このフェニル基の炭素原子とリン原子との結合距離は 1.830 Å と他の結合距離よりも長いことから、酸素原子からリン原子への電子供与が推測される。

化合物(35)の構造は環化体(35')ではないものの、ケトンの酸素原子とホスホイミノ基のリン原子との間には相互作用があることが示唆され、この作用のために  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおいて、トリフェニルホスホイミノ基のベンゼン環水素のシグナルが高磁場に観測されたと考えられる。

化合物(36)は  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの解析から、メチレン水素の 2H 分の水素シグナルは観測されず、 $\delta 6.8\text{-}8.0$  に幅広いアミノ基の 2H 分の水素が観測された。また七員環部の水素は  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  二次元 NMR スペクトルの解析により、 $\delta 7.52\text{-}7.55$  (2H, m, H-5, H-6),  $7.46\text{-}7.51$  (1H, m, H-7),  $8.02$  (1H, m, H-4),  $8.07$  (1H, d,  $J$  10.2, H-8) に観測された。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルにおいては  $\delta 189.48$ ,  $194.89$  にカルボニル炭素が観測された。また IR スペクトルからは  $3048\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{NH}_2$  の吸収が、 $1673$ ,  $1633\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C}=\text{O}$  の吸収が観測されたことから構造を推定し、X 線結晶構造解析によって決定した (Figure 16)。

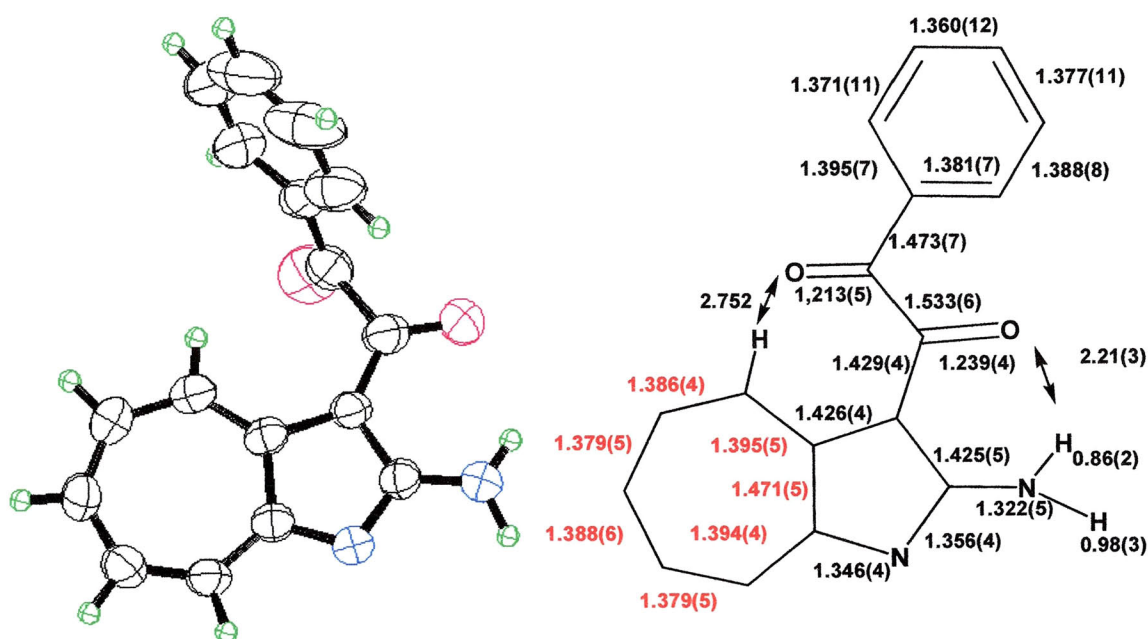


Figure 16. ORTEP<sup>6</sup> drawing of 36 with thermal ellipsoids (50% probability).

七員環部の結合交替は観測されなかった。フェニル基とカルボニル基との共役は認められたが、アザアズレン環とは同一平面上に存在しないため共役は認められなかった。

生成物の蒸留クロロホルム中での UV/vis スペクトルの測定結果を示す (Figure 16)。

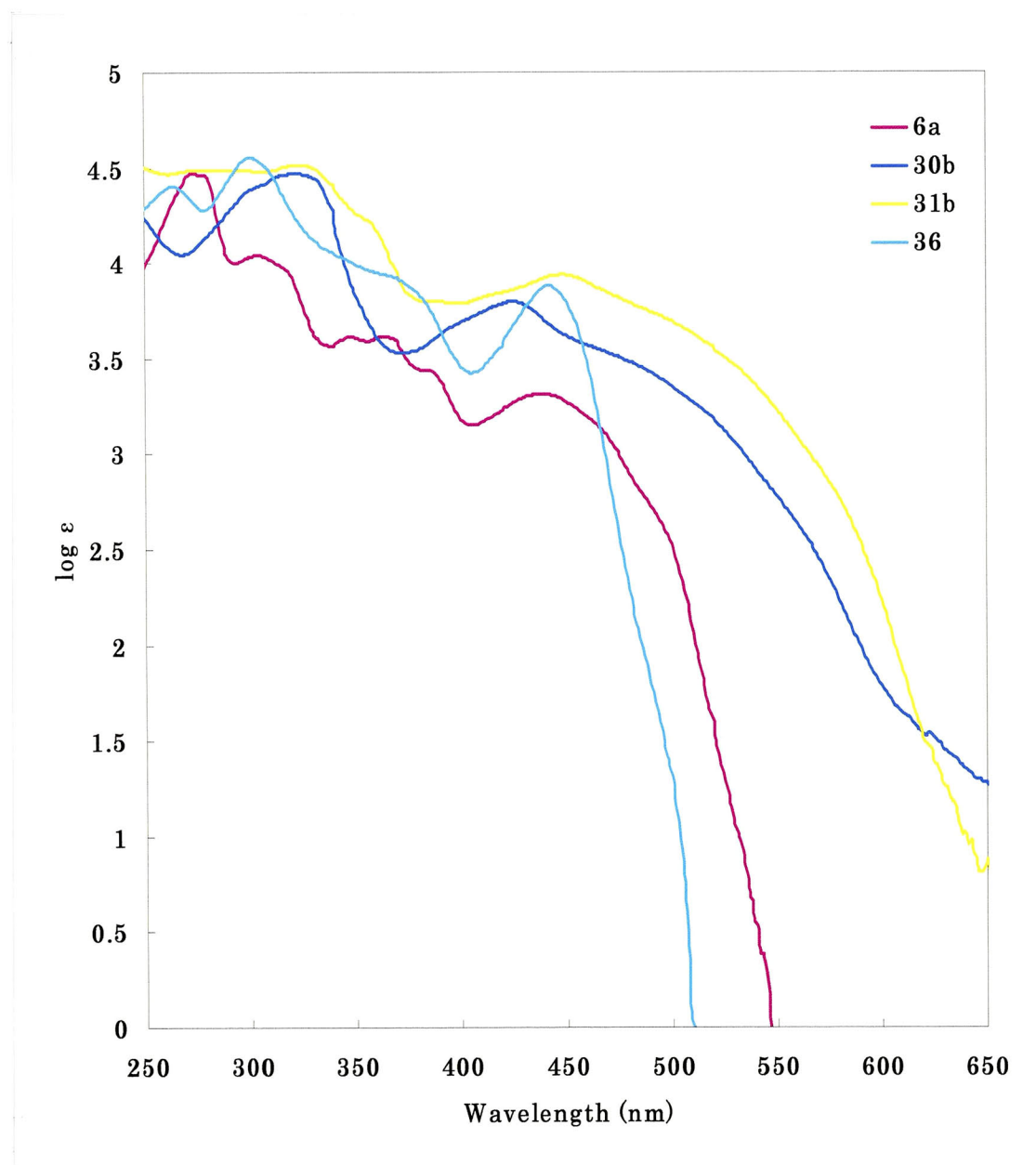
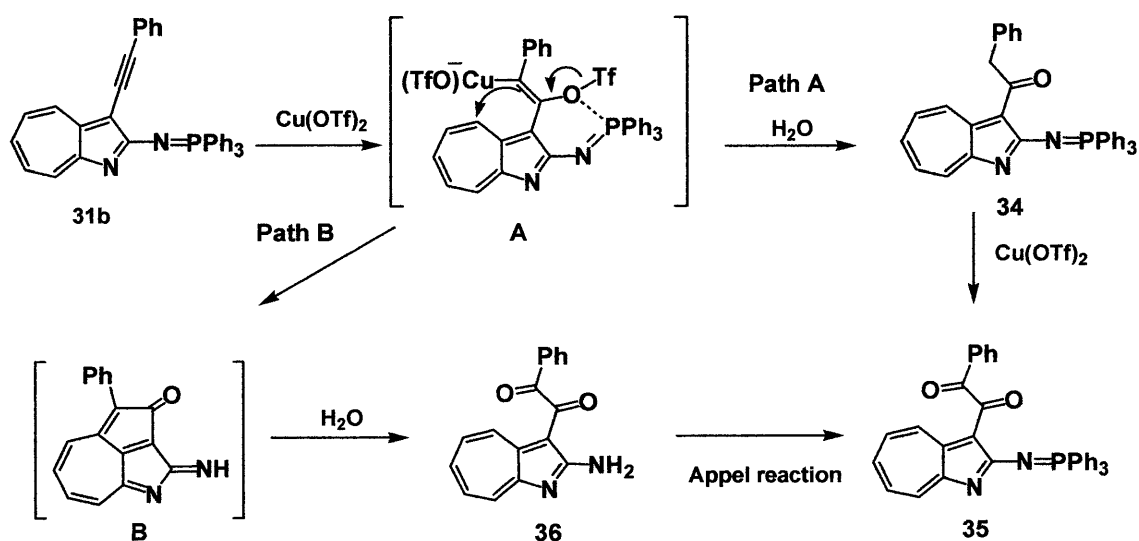


Figure 16. UV absorption spectra

化合物(6a)、(36)については典型的なアザアズレンの吸収が現れ、化合物(36)のフェニル基がアザアズレン核と共役していないことが確認できた。また、450 nm 付近にジケトンの吸収も確認された。

水分子が存在しない反応系において、生成物が酸化されケトン体もしくはジケトン体として生成するこの反応は興味深い。そこで以下の実験を行い、反応機構について詳細に検討した。

2位にアミノ基を持つ化合物(36)の生成についての検討を行った。まず、2-アミノ-3-フェニルエチニル-1-アザアズレン(30b)に、等量の銅トリフレートを追加し反応を行ったが、エチニル基の酸化は起こらず原料(30b)の回収(74%)のみであった。次に、エチニル基の $\alpha$ 炭素が酸化された化合物(34)を中間体として単離し、銅トリフレートを追加し反応を行ったところ、化合物(35)のみが41%の収率で得られた。このことから、エチニル基の酸化において銅トリフレートの関与が示された。また化合物(35)についても、等量の銅トリフレートを追加したが反応の進行は認められず、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離・精製の際の加水分解による化合物(36)の形成もまた認められなかった。これらのことから化合物(36)は、3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b)と銅トリフレートの作用によってのみ形成されるものと考え、Scheme 47の反応機構を推察した。



Scheme 47.

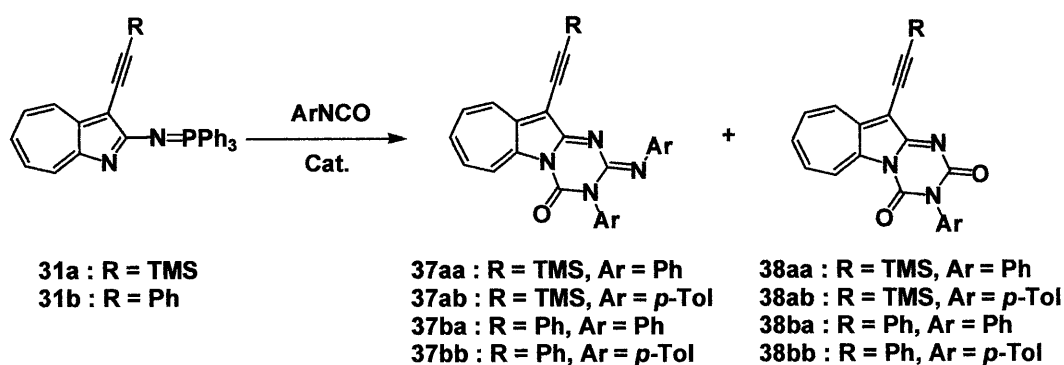
まずエチニル基と銅トリフレートが中間体 A のような錯体を形成する。その後の反応として以下の二つの経路が考えられる。

**Path A)** : 中間体 A が加水分解されることで化合物(34)が生成する。この化合物(34)がさらに銅トリフレートと作用することで化合物(35)が生成する。

**Path B)** : 一方、三環性の中間体 **B** が反応系中で形成されるものの、処理中に加水分解を受け開環することで化合物(**36**)が生成する。

残念ながら今回の研究においては、エチニル基を巻き込んだ縮環体を得ることはできなかったが、エチニル基の炭素が銅トリフラートにより、一方もしくは両方が酸化されることが分かった。このエチニル基の酸化は、2位の置換基がホスホイミノ基のときにのみ生起しており興味深い知見が得られた。

次に、**Scheme 43**に見られるようなエリプチシン類縁体化合物の合成検討のために、イソシアナート類との反応を行った。エリプチシンは癌細胞抑制作用を有しており、その類縁体化合物を合成することができれば、生理活性の発現が期待される。そこで化合物(**31**)を前駆体として用い、イソシアナート類との **Tandem aza-Wittig** 反応によりエチニル基との間で環化が起きることで、目的とした生成物が得られると考え、検討した (**Scheme 48**)。



Scheme 48.

化合物(**31a**)に、等量の *p*-トリルイソシアナートを加え室温で3時間攪拌したが、反応は進行しなかった (**Entry 1**)。そこで反応温度をキシレン還流温度にし48時間攪拌したところ、化合物(**37ab**)が得られた (**Entry 2**)。

化合物(**37ab**)の構造は、各種スペクトルの解析により推定した。IR スペクトルから、 $2145\text{ cm}^{-1}$ にC≡Cの吸収が観測され、 $1716\text{ cm}^{-1}$ にはC=Oの吸収も確認された。 $^1\text{H NMR}$  スペクトルから、2分子のイソシアナートとの反応生成物であり、 $\delta 0.23$ に9H分のトリメチルシリル基のメチル水素が観測された。また七員環部の水素は化合物(**24**)のスペクトルデータと酷似しており、化合物(**24**)のエチニル誘導体と考えられた。

同様に化合物(**31b**)に、3当量の *p*-トリルイソシアナートを加え、 $125\text{ }^\circ\text{C}$ のオイルバ

スで加熱還流を 9 時間行くと、赤色針状晶として化合物(37bb)と黄色針状晶として化合物(38bb)が得られた (Entry 3)。

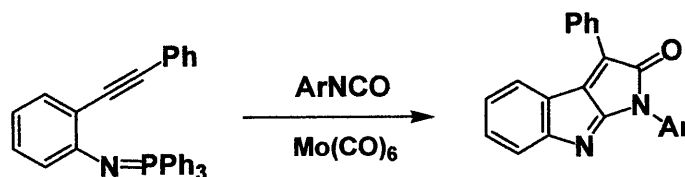
これらの結果は、先に述べたようにアザアズレン環の 1 位窒素の求核能力が高く、Tandem aza-Wittig / hetrocumulen-mediated cyclization が進行し、3 位のエチニル基を反応に巻き込まないためであろう。

そこでルイス酸触媒を加え、エチニル基に金属を配位させることによる環化を検討した (Entry 4~10)。

Table 8. Reaction of 31 with aryl isocyanates.

Entry	31	Reagents	Conditions			Time/h	Products (Yields / %)
			Solvents	Catalysts	Temp/°C		
1	31a	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	—	rt	24	31a (94)
2	31a	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	—	reflux	48	37ab (34)
3	31b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	—	125	9	37bb (30) 38bb (12)
4	31b	PhNCO	Xylene	Mo(CO) <sub>6</sub>	reflux	24	31b (13) 30b (24)
5	31b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	ZnCl <sub>2</sub>	reflux	0.5	37bb (82)
6	31b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	Cu(OTf) <sub>2</sub>	reflux	24	34 (49) 35 (6)
7	31b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	Cu(OTf) <sub>2</sub>	125	20	Complex mixture, 34 (8)
8	31b	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	Cu(OTf) <sub>2</sub>	125	72	Complex mixture, 34 (4)
9	31b	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Benzene	Cu(OTf) <sub>2</sub>	reflux	44	34 (22)
10	31b	<i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	Xylene	Cu(OTf) <sub>2</sub>	125	48	Complex mixture

まずカルボジイミドとエチニル基との間で起こる、ヘキサカルボニルモリブデン触媒を用いた Pauson-Khand 反応によるシクロペンテノン型の縮環反応を検討した (Scheme 49)。<sup>12)</sup> 化合物(31b)と 3 当量の *p*-トリルイソシアナートを加え、キシレン溶媒中加熱攪拌を行ったが反応は進行せず原料(31b)、及びアミノ体(30b)も回収された。残念ながら Pauson-Khand 反応生成物であるシクロペンテノン環は得られなかった (Entry 4)。



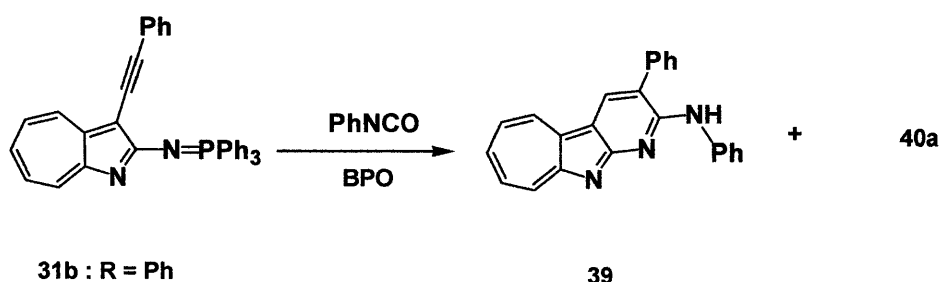
T. Saito, M. Shiotani, T. Otani, and S. Hasaba, *Heterocycles*, 1045, (2003).

Scheme 49.

塩化亜鉛を触媒として用いたところ、新規な化合物を得ることはできなかったが、化合物(37bb)を87%の高収率で得ることができた (Entry 5)。

次に、触媒として銅 (II) トリフラートをを用い、ベンゼン溶媒中で還流攪拌を行ったが化合物(34, 35)と *p*-トリルイソシアナートの重合体を得られたのみであった (Entry 6)。 *p*-トリルイソシアナートが反応に関与していなかったため、反応温度を 125 °C に昇温したところ、反応は複雑となり明確な生成物としては化合物(34)が単離できたのみであった (Entry 7, 8)。反応試薬を *p*-アセチルフェニルイソシアナートに変更したものの、反応はより複雑となり、明確な生成物の単離はできなかった (Entry 10)。

Scheme 43 に示したエチニル基とカルボジイミド間での環化反応において、反応はラジカル型で進行していることが示されている。アザアズレンを用いた反応においては、環窒素が求核的に反応に関与するためにエチニル基との間でラジカル型の環化は進行しなかった。そこでラジカル開始剤として過酸化ベンゾイル (以下 BPO) を用いることで、ラジカル型に環化反応が進行し目的とするエリプチシン類縁体が得られると考え、反応を検討した (Scheme 50)。



Scheme 50.

化合物(31b)をキシレン溶媒に溶解させ、そこに BPO とフェニルイソシアナートを加え、室温で 1 時間攪拌した。次に 80 °C のオイルバスで 3 時間攪拌した後、150 °C に昇温し 48 時間還流攪拌を行った。反応を停止し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離・精製したところ、収率 5% で緑色粉状晶として化合物(39)を、赤色針状晶として化合物(40a)が得られた。

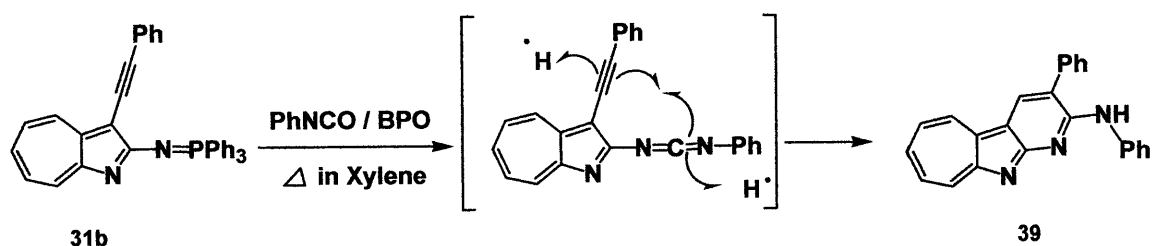
化合物(39)の構造は各種スペクトルの解析から推定した。<sup>1</sup>H NMR スペクトル及び、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 二次元 NMR スペクトルの解析から、七員環部の水素が δ7.76 (1H, dd, *J* 10.8, 10.0, H-5), 7.78-7.82 (1H, m, H-6), 7.83-7.85 (1H, m, H-7), 8.59 (1H, d, *J* 10.0, H-4), 8.76 (1H, m, H-8) にそれぞれ観測された。メチレン水素も δ6.32 にシングレットシグナルとして、δ8.5-9.4 に幅広いピークとして N-H 水素も観測された。また IR スペクトル



においては、 $3445\text{ cm}^{-1}$ に N-H 水素の吸収が観測された。これらのことから化合物(39)を、7-5-6系三環性縮合複素環として推定した。

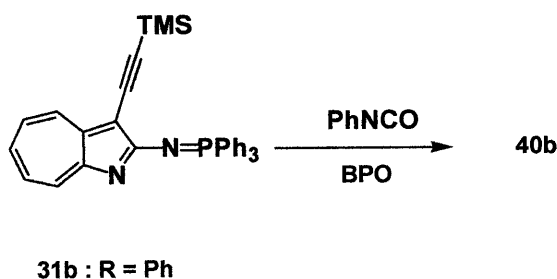
一方、化合物(40a)の構造は複雑で構造決定までは至らなかった。

Scheme 48 の結果と本反応の条件を考慮し、反応機構は Scheme 51 として推察した。



Scheme 51.

まず aza-Wittig 反応が生起し、エニン中間体が生成する。その後、エニン中間体のエチニル基とカルボジイミドの中心炭素との Tandem aza-Wittig / radical cyclization が起こると化合物(39)を与える。



Scheme 52.

同様に化合物(31a)とフェニルイソシアナートの BPO 存在下での反応を行ったところ、化合物(31b)とフェニルイソシアナートの反応と同様に赤色油状物(40b)が得られたが、構造決定には至らなかった (Scheme 52)。

以上のことから、3-エチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン類 (31a, 31b) とアリアルイソシアナート類との反応は、Tandem aza-Wittig / heterocumulenmediated cyclization が進行し、環窒素が反応に関与した環化体を与える。しかしラジカル開始剤を添加することにより、反応は Tandem aza-Wittig / radical cyclization で進行し、エチニル基との間で環化反応が起こることが確認された。

#### 4-5 結論

- 化合物(5)と各種アルデヒド類との反応を行った。3位にエチルエステル基を有する誘導体(5b)とアリールアルデヒド類との反応において、Tandem aza-Wittig / nucleophilic addition が生起し、化合物(22)の生成が確認された。
- 化合物(5)と各種イソシアナート類との反応を行った。典型的な aza-Wittig 反応後、Cata 縮合した 7-5-6 系環化体(24)の合成に成功した。カルボジイミド体は中間体として存在し、尿素誘導体(25)として得ることができた。また高温条件下では、アブノーマル型に aza-Wittig 反応生成物(26)が合成されることを見出した。  
アリールイソシアナート類の置換基効果の検討により、電子求引性基は反応を促進することを見出した。またアザアズレン上の置換基効果の検討では、3位に強い電子求引性基が存在すると環窒素の求核能力が低下し、カルボジイミド中間体を安定化することを見出した。
- 3位にエチニル基を置換基として有するアミノ-1-アザアズレン誘導体から、定量的にホスホイミノ誘導体(31a, 31b)を合成することができた。得られた化合物(31a)を銅(II)トリフラート存在下還流攪拌することで、トリメチルシリルエチニル基の $\alpha$ 炭素が酸化され、その後 TMS 基が脱離した化合物(32)が得られた。  
また化合物(31b)においても同様の実験操作を行うと、フェニルエチニル基の $\alpha$ 炭素が酸化された化合物(34)と、両方が酸化された化合物(35)および、そのアミノ体(36)が得られた。化合物(35)については分子軌道計算により、酸素原子とリン原子との間に相互作用があることが示唆された。
- 化合物(31b)とフェニルイソシアナートを BPO 存在下に反応させることで、Tandem aza-Wittig / radical cyclization が生起し、7-5-6 系三環性縮合複素環(39)の合成に成功した。ラジカル開始剤の有無により生成物が異なるなど、アザアズレン系化合物の興味深い反応性が見られた。

#### 4-6 実験の部

##### アルデヒド類との反応

##### ○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)とベンズアルデヒドの反応

フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 2-トリフェニルホスホイミノ-1-ア

ザアズレン(5a) 84.1 mg (0.2 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.055 ml (0.50 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで加熱攪拌した。しかし反応は複雑となり、明確な生成物は得られなかった。

同様の反応を、触媒として酢酸パラジウム 3.5 mg (1.6 mmol) を加えて行ったが、同様に反応は複雑となり、明確な生成物は単離できなかった。

#### ○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(5b)とアリールアルデヒドの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(5b) 120.2 mg (0.25 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.063 ml (0.6 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 12.9 mg、収率 10% で黄色針状晶(22ba)を得た。原料(5b)の回収は 30 mg (25%) であり、また痕跡量の2-アミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(6b)が認められた。

ルイス酸触媒として酢酸パラジウムを添加したが、反応は複雑となり明確な化合物の単離はできなかった。

別途合成として、2-アミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(6b) 300 mg (1.39 mmol) とベンズアルデヒド 1 ml のキシレン溶液 30 ml にモレキュラーシーブス 4A を 1.5 g 加え、75 時間還流攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : ヘキサン = 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 172 mg、収率 47.6% で黄色針状晶(22ba)を得た。原料(5b)の回収は 100 mg (33%) であった。

**22ba** : Yellow needles (dichloromethane-hexane); mp 177.0-179.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (6H, t, *J*7.1), 4.44 (8H, q, *J*7.1, 1.6), 7.29 (1H, t, *J*7.1), 7.36 (2H, dd, *J*7.6, 7.1), 7.48 (2H, t, *J*9.6), 7.63 (4H, t, *J*9.6), 7.66 (2H, d, *J*7.6), 7.79 (1H, t, *J*8.5), 8.17 (2H, d, *J*9.8), 8.60 (2H, br d, *J*8.5), 8.86 (2H, d, *J*10.3); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 15.07, 60.40, 64.22, 98.19, 126.74, 128.37, 129.07, 129.91, 130.82, 132.56, 133.52, 134.04, 140.96, 148.50, 161.79, 166.57, 168.18; MS *m/z* (rel. intensity) 521 (M<sup>++1</sup>), 369, 306, 275, 259, 216, 170, 144, 105, 91, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup> 3379 (N-H), 1668, 1645 (C=O), 1556 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1/2CH<sub>3</sub>CN: C, 71.03; H, 5.50; N, 11.65. Found : C, 71.22; H, 5.64; N, 11.53.

同様の実験手順で、*p*-トルアルデヒド、*p*-シアノベンズアルデヒドとの反応を行った。

**22bb** : Yellow needles (dichloromethane-hexane); mp 152.5-154.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (6H, t, *J*7.1), 2.32 (3H, s), 4.44 (8H, q, *J*7.1, 1.6), 7.15 (2H, d, *J*8.1), 7.46 (2H, dd, *J*10.5, 9.0), 7.55 (2H, d, *J*8.1), 7.62 (2H, dd, *J*10.0, 9.2), 7.64 (2H, dd, *J*10.5, 9.9), 7.74 (1H, t, *J*8.5), 8.16 (2H, d, *J*9.9), 8.54 (2H, br d, *J*8.5), 8.85 (2H, d, *J*10.2); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ; *Anal.* Calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1/2benzene: C, 73.28; H, 5.80; N, 9.77. Found : C, 73.60; H, 5.55; N, 10.08.

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(**5b**) 240.4 mg (0.50 mmol) と、*p*-シアノベンズアルデヒド 130.1 mg (1.0 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 3.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 50 時間加熱攪拌した。この際 10mg の 2-アミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**)とモレキュラーシーブスを加え再度脱気し、さらに 50 時間過熱攪拌をした。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 125.4mg、収率 92% で黄色針状晶(**22bc**)を得た。原料(**5b**)は 7.8 mg (3%) が回収され、加えて 2-アミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(**6b**)が痕跡量確認された。

**22bc** : Yellow needles (dichloromethane-hexane); mp 121.0-122.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (6H, t, *J*7.1), 4.44 (8H, q, *J*7.1, 1.6), 7.52 (2H, t, *J*9.7), 7.64 (2H, dd, *J*10.4, 9.7), 7.66 (2H, d, *J*8.4), 7.68 (2H, dd, *J*10.0, 9.7), 7.71 (1H, t, *J*8.3), 7.75 (2H, d, *J*8.4), 8.15 (2H, d, *J*10.0), 8.79 (2H, br d, *J*8.5), 8.89 (2H, d, *J*10.4); MS *m/z* (rel. intensity) 544 (M<sup>+</sup>-1), 331, 301, 285, 217, 170, 144, 86, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3342 (N-H), 2227 (C≡N), 1663, 1647 (C=O), 1568 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 1/2benzene: C, 71.90; H, 5.17; N, 11.98. Found : C, 71.39; H, 4.73; N, 11.90.

#### ヘテロクムレン類との反応

○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(**5a**)とフェニルイソシアナートの反応

1) フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(**5a**) 101mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 29.8 mg (0.25 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、室温で 24 時間攪

拌した。薄層上で新規なスポットが確認された。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 18.2 mg、収率 20%で赤色針状晶(24aa)を、収量 9.2 mg、収率 14%でオレンジ色プリズム晶(25aa)を得た。原料(5a)は 52.1 mg (52%) 回収された。

2) 過剰量のイソシアナートを用いての反応：フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a) 101mg(0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 89.3 mg (0.75 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、室温で 24 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 63.4 mg、収率 70%で赤色針状晶(24aa)を得た。

3) 加熱下の反応：A) フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a) 162 mg (0.40 mmol) と、フェニルイソシアナート 142.9 mg (1.20 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、60 °Cのオイルバスで 3 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 122.7 mg、収率 84%で赤色針状晶(24aa)を得た。

4) 加熱下の反応：B) フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a) 162 mg (0.40 mmol) と、フェニルイソシアナート 142.9mg (1.20 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 20.0 ml を入れ、0.5 時間還流攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 71.3 mg、収率 49%で赤色針状晶(24aa)を、収量 26.5 mg、収率 25%でオレンジプリズム晶(25aa)を、収量 3.5 mg、収率 3%でオレンジ針状晶(26aa)を得た。

24aa : Red needles (from acetonitrile); mp 283.0-284.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.25 (1H, s), 6.88 (1H, dd, *J* 11.4, 9.4), 6.96 (2H, d, *J* 7.8), 6.97 (1H, dd, *J* 11.4, 9.6), 6.98 (1H, t, *J* 6.8), 7.00 (1H, dd, *J* 11.5, 9.6), 7.23 (2H, like t, *J* 7.2), 7.37 (1H, d, *J* 11.5), 7.40 (2H, d, *J* 7.2), 7.42 (1H, t, *J* 7.4), 7.52 (2H, like t, *J* 7.4) 8.61 (1H, d, *J* 9.4); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 107.05, 121.05, 123.20, 128.74, 129.16, 132.14, 133.55, 133.93, 134.89, 136.97, 143.72, 148.88, 148.91, 149.62 157.49; MS *m/z* (rel. intensity) 365 (M<sup>++1</sup>), 364 (M<sup>+</sup>), 129, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup> 1716 (C=O), 1633 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: C, 75.81; H, 4.43; N, 15.38. Found : C, 75.50; H, 4.24; N, 15.23.

**25aa** : Orange prisms (from dichloromethane-hexane); mp 197.0-200.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (1H, s), 7.12 (1H, t, *J*7.9), 7.37 (1H, dd, *J*10.4, 9.8), 7.39 (2H, t, *J*7.9), 7.57 (1H, dd, *J*10.4, 9.8), 7.61 (1H, dd, *J*10.4, 9.8), 7.70 (2H, d, *J*7.9), 8.22 (1H, d, *J*10.4), 8.29 (1H, d, *J*9.8), 8.6-9.2 (1H, br), 11.9-12.3 (1H, br); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3392, 3255 (N-H), 1706 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 72.99; H, 4.98; N, 15.96. Found : C, 72.95; H, 5.16; N, 15.62.

**26aa** : Orange needles (from acetonitrile); mp 255.0 °C (decomp); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.57 (1H, s), 7.20-7.38 (5H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, d, *J*10.7), 9.04 (1H, d, *J*9.2); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1728, 1668 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.58; H, 3.80; N, 14.40. Found : C, 70.56; H, 3.99; N, 14.52.

同様の実験操作で各種アリールイソシアナート類との反応を行った。

**24ab** : Dark red needles (from acetonitrile); mp 237.0-238.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.24 (1H, s), 6.85 (1H, dd, *J*10.4, 9.4), 6.86 (2H, d, *J*8.0), 6.94 (1H, dd, *J*10.4, 9.4), 6.98 (1H, dd, *J*11.2, 9.4), 7.03 (2H, d, *J*8.0), 7.27 (2H, d, *J*8.0), 7.31 (2H, d, *J*8.0), 7.34 (1H, d, *J*11.2), 8.57 (1H, d, *J*9.4); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 19.08, 19.45, 104.85, 114.50, 118.52, 120.72, 126.52, 127.06, 128.27, 129.94, 131.07, 131.63, 132.03, 132.50, 135.22, 141.49, 144.05, 146.68, 147.24, 155.06; MS *m/z* (rel. intensity) 393 (M<sup>++1</sup>), 392 (M<sup>+</sup>), 364, 259, 245, 218, 129, 119, 79, 78, 77, 70; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1715 (C=O), 1624 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: C, 76.51; H, 5.14; N, 14.26. Found : C, 75.75; H, 5.13; N, 14.76.

**24ac** : Dark red needles (from acetonitrile); mp 233.5-235.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.80 (2H, d, *J*8.0), 6.86 (1H, dddd, *J*11.1, 9.6, 0.8, 0.7), 6.95 (1H, dd, *J*11.1, 9.4), 6.96 (2H, d, *J*8.9), 6.98 (1H, dd, *J*11.2, 9.6), 7.03 (2H, d, *J*8.9), 7.30 (2H, d, *J*8.9), 7.36 (1H, br d, *J*11.2), 8.58 (1H, br d, *J*9.4); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 55.66, 106.92, 113.92, 114.99, 120.68, 124.18, 129.34, 129.90, 131.89, 133.21, 133.79, 134.66, 141.87, 143.64, 148.82, 148.99, 149.90, 155.66, 157.07, 159.41; MS *m/z* (rel. intensity) 425 (M<sup>++1</sup>), 424 (M<sup>+</sup>), 275, 260, 232, 212, 129, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1711 (C=O), 1630 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 70.74; H, 4.75; N, 13.20. Found : C, 70.94; H, 4.66; N, 12.92.

**24ad** : Red fine needles (from acetonitrile); mp 256.5-258.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.30 (1H, s), 7.00 (1H, dd, *J*10.7, 9.4), 7.01 (2H, d, *J*8.7),

7.09 (1H, dd,  $J$  11.2, 7.6), 7.11 (1H, dd,  $J$  10.7, 7.6), 7.48 (1H, d,  $J$  11.2), 7.53 (2H, d,  $J$  8.6), 7.87 (2H, d,  $J$  8.7), 8.13 (2H, d,  $J$  8.6), 8.68 (1H, d,  $J$  9.4);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 24.83, 27.80, 104.39, 119.39, 121.00, 127.32, 127.35, 129.96, 130.31, 131.85, 132.16, 133.14, 135.00, 138.77, 141.18, 146.09, 146.83, 147.71, 151.50, 155.47, 195.29, 195.49; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1713, 1678 (C=O), 1630 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 72.31; H, 4.49; N, 12.49. Found: C, 71.75; H, 4.28; N, 12.09.

○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(5b)とフェニルイソシアナートの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボン酸エチル(5b) 119.2 mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 89.3 (0.75 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 5.0 ml を入れ、60 °C のオイルバスで4時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1~1:1) で単離・精製したところ、収量 48.6 mg、収率 45% で赤色針状晶(24ba)を得た。

**24ba**: Red needles (from acetonitrile); mp 257.5-259.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J$  7.2), 4.29 (2H, q,  $J$  7.2), 6.97 (1H, dddd,  $J$  10.5, 9.7, 1.2, 0.8), 7.15 (2H, dd,  $J$  8.4, 1.3), 7.22 (2H, tm,  $J$  8.3), 7.32 (1H, dddd,  $J$  10.8, 9.7, 2.0, 0.8), 7.38 (2H, dd,  $J$  8.6, 1.4), 7.44 (1H, dm,  $J$  7.4), 7.47-7.57 (4H, m), 9.08 (1H, br d,  $J$  11.4), 9.18 (1H, dd,  $J$  9.7, 0.8);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.45, 61.30, 104.04, 123.26, 123.88, 124.63, 128.52, 128.87, 129.03, 129.86, 133.54, 136.46, 136.76, 136.90, 139.08, 144.27, 147.90, 148.35, 148.93, 151.89, 154.26, 163.91; MS  $m/z$  (rel. intensity) 437 ( $\text{M}^{++1}$ ), 436 ( $\text{M}^+$ ), 363, 272, 197, 170, 141, 129, 119, 91, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1714, 1673 (C=O) and 1640 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 71.55; H, 4.62; N, 12.84. Found: C, 71.43; H, 4.43; N, 12.36.

同様の実験操作を *p*-アセチルフェニルイソシアナートでも行った。

**24bd**: Red prisms (from dichloromethane-hexane); mp 260.5-262.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J$  7.2), 2.55 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.28 (2H, q,  $J$  7.2), 7.19 (2H, ddd,  $J$  8.6, 2.3, 1.9), 7.42 (1H, dd,  $J$  10.5, 8.6), 7.51 (2H, ddd,  $J$  8.6, 2.2, 1.9), 7.52 (1H, dd,  $J$  10.5, 9.7), 7.61 (1H, ddd,  $J$  11.4, 8.6, 1.2), 7.87 (2H, ddd,  $J$  8.6, 2.3, 1.9), 8.15 (2H, ddd,  $J$  8.6, 2.2, 1.9), 9.16 (1H, d,  $J$  11.4), 9.24 (1H, dd,  $J$  9.7, 0.9);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.38, 26.81, 27.14, 61.41, 103.95, 123.93, 125.43, 129.35, 129.49, 130.01, 132.39,

134.12, 137.07, 137.31, 137.39, 139.48, 140.82, 143.97, 148.39, 151.92, 153.37, 154.64, 163.62, 197.51, 197.81; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1712, 1679 (C=O) and 1608 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 69.22; H, 4.65; N, 10.76. Found : C, 69.64; H, 4.32; N, 10.52.

○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボアルデヒド(5c)とフェニルイソシアナートの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボアルデヒド(5c) 109.2mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 89.3 mg (0.75 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、室温で 56 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 12.3 mg、収率 17% で赤色針状晶(25ca)を、収量 15.2 mg、収率 14% でオレンジ色針状晶(27)を得た。

次に、反応温度を昇温した。フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン-3-カルボアルデヒド(5c) 109.2mg (0.25 mmol) と、フェニルイソシアナート 89.3 mg (0.75 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 20.0 ml を入れ、120 °C のオイルバスで 2 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 19.6 mg、収率 20% で赤色針状晶(24ca)を、収量 11.6 mg、収率 16% で黄色粉状晶(25ca)を、収量 0.8 mg、収率 1% で赤色粉状晶(26ca)を得た。

**24ca** : Red needles (from acetonitrile); mp 245.0-246.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (1H, t,  $J$ 7.4), 7.06 (2H, dd,  $J$ 7.4, 1.0), 7.25 (2H, t,  $J$ 7.4), 7.40-7.48 (4H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, ddd,  $J$ 11.1, 8.8, 1.0), 9.20 (1H, d,  $J$ 11.1), 9.26 (1H, d,  $J$ 9.7), 10.17 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 108.94, 120.16, 123.45, 123.69, 126.29, 128.58, 129.03, 129.91, 132.50, 134.13, 136.59, 137.86, 138.32, 141.43, 144.26, 148.04, 148.78, 149.42, 156.84, 186.44; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1729, 1655 (C=O) and 1612 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 73.46; H, 4.11; N, 14.28. Found : C, 73.71; H, 3.78; N, 13.80.

**25ca** : Yellow powders (from acetonitrile); mp 210.0 °C (decomp);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (1H, t,  $J$ 7.4), 7.38 (2H, dd,  $J$ 7.8, 7.4), 7.67 (2H, d,  $J$ 7.8), 7.79 (2H, m), 7.96 (1H, dd,  $J$ 9.7, 1.7), 8.48 (1H, d,  $J$ 9.7), 8.72 (1H, dd,  $J$ 8.7, 2.0), 9.75 (1H, br s), 10.45 (1H, s), 11.82 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 108.63, 120.52, 124.16, 129.40, 129.52,



134.38, 134.85, 135.65, 136.87, 138.70, 148.17, 151.49, 158.77, 162.52, 183.97; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1712, 1635 (C=O); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 70.09; H, 4.50; N, 14.42. Found : C, 70.61; H, 4.43; N, 13.73.

**26ca** : Red powders (from dichloromethane-hexane); mp 245.0 °C (decomp);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (2H, dd,  $J$  7.3, 1.5), 7.50 (1H, td,  $J$  7.3, 1.5), 7.56 (2H, t,  $J$  7.3), 7.79 (1H, ddd,  $J$  10.8, 10.1, 1.5), 7.84 (1H, dd,  $J$  10.8, 9.2), 7.93 (1H, dd,  $J$  11.0, 10.1), 9.56 (1H, d,  $J$  11.0), 9.64 (1H, dd,  $J$  9.2, 1.5), 10.52 (1H, s); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1735, 1682, 1657 (C=O); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 68.14; H, 3.49; N, 13.24. Found : C, 68.21; H, 3.23; N, 13.45.

**27** : Orange needles (from acetonitrile); mp 225.0-226.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (1H, t,  $J$  7.9), 7.24-7.29 (1H, m), 7.34 (2H, dm,  $J$  8.1), 7.39 (2H, t,  $J$  7.9), 7.44 (2H, t,  $J$  8.1), 7.76-7.71 (4H, m), 7.84 (1H, tm,  $J$  9.5), 8.49 (1H, d,  $J$  9.5), 8.45 (1H, dm,  $J$  9.0), 9.10 (1H, s), 11.04 (1H, br s), 12.07 (1H, br s); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1697 (C=O); *Anal.* Calcd.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 70.23; H, 4.42; N, 13.65. Found : C, 70.80; H, 4.24; N, 13.23.

同様の実験操作で各種アリールイソシアナートとの反応を行った。

**24cb** : Red needles (from acetonitrile); mp 264.0-265.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.97 (2H, d,  $J$  8.3), 7.04 (2H, d,  $J$  8.2), 7.27 (2H, d,  $J$  10.3), 7.34 (2H, d,  $J$  8.2), 7.43 (1H, dd,  $J$  9.8, 8.8), 7.55 (1H, dd,  $J$  10.3, 9.8), 7.63 (1H, ddd,  $J$  11.1, 8.8, 1.0), 9.17 (1H, d,  $J$  11.1), 9.23 (1H, d,  $J$  9.2), 10.17 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 21.35, 21.76, 108.96, 123.60, 126.10, 128.67, 129.14, 130.64, 132.78, 133.91, 137.65, 138.31, 138.78, 141.34, 145.34, 145.43, 147.75, 148.78, 149.39, 156.52, 186.51; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1713, 1635 (C=O); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 74.27; H, 4.79; N, 13.33. Found : C, 74.62; H, 4.54; N, 13.55.

**24cc** : Red oil (from acetonitrile);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.80 (2H, d,  $J$  8.8), 7.05 (2H, d,  $J$  8.9), 7.09 (2H, d,  $J$  8.9), 7.31 (2H, d,  $J$  8.6), 7.43 (1H, dd,  $J$  10.7, 9.9), 7.54 (1H, dd,  $J$  10.2, 9.8), 7.61 (1H, ddd,  $J$  10.2, 9.9, 1.5), 9.17 (1H, d,  $J$  10.7), 9.23 (1H, d,  $J$  9.7), 10.21 (1H, s).

**24cd** : Red oil (from acetonitrile);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (3H, s), 2.67 (3H, s), 7.08 (2H, d,  $J$  8.6), 7.52 (2H, d,  $J$  8.6), 7.54 (1H, dd,  $J$  11.2, 8.7), 7.67 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.7),

7.75 (1H, ddd,  $J$  11.2, 8.7, 1.2), 7.88 (2H, d,  $J$  8.6), 9.28 (1H, d,  $J$  8.6), 9.31 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.7), 10.16 (1H, s).

**25cb** : Yellow powders (from acetonitrile); mp 167.0-168.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.18 (2H, d,  $J$  8.2), 7.56 (2H, d,  $J$  8.2), 7.87 (1H, dd,  $J$  10.9, 9.7), 7.89 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.7), 7.93 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.7), 8.46 (1H, d,  $J$  9.7), 8.70 (1H, d,  $J$  10.9), 9.72 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 11.72 (1H, br s); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1720, 1662 (C=O), 1648, 1635 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2\text{benzene}$ : C, 73.24; H, 5.27; N, 12.20. Found : C, 72.74; H, 5.01; N, 12.14.

**25cc** : Yellow powders (from acetonitrile); mp 212.0-215.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J$  9.0), 7.58 (2H, d,  $J$  9.0), 7.88 (1H, dd,  $J$  11.0, 9.7), 7.90 (1H, dd,  $J$  10.9, 9.2), 7.95 (1H, ddd,  $J$  11.0, 9.7, 1.5), 8.47 (1H, d,  $J$  9.7), 8.72 (1H, d,  $J$  11.0), 9.76 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 11.66 (1H, br s); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Found : C, 67.45; H, 4.59; N, 13.22.

**25cd** : Yellow powders (from acetonitrile); mp 206.0-208.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (3H, s), 7.80 (2H, d,  $J$  8.6), 7.93-7.96 (2H, m), 8.00 (2H, d,  $J$  8.6), 8.02-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J$  9.6), 8.77 (1H, d,  $J$  9.6), 9.87 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 12.22 (1H, br s); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1706, 1680, 1630 (C=O), 1596 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 68.96; H, 4.54; N, 12.61. Found : C, 68.64; H, 4.13; N, 12.20.

**26cb** : Orange powders (from dichloromethane-hexane); mp 250.0 °C (decomp);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44 (3H, s), 7.24 (2H, d,  $J$  8.1), 7.37 (2H, dd,  $J$  8.1), 7.78 (1H, dd,  $J$  10.5, 9.2), 7.81 (1H, dd,  $J$  10.5, 9.5), 7.93 (1H, ddd,  $J$  11.0, 9.5, 1.8), 9.55 (1H, d,  $J$  11.0), 9.63 (1H, dd,  $J$  9.2, 1.5), 10.51 (1H, s); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 65.70; H, 3.77; N, 12.10. Found : C, 66.21; H, 3.23; N, 11.75.

**26cc** : Orange powders (from dichloromethane-hexane); mp 250.0 °C (decomp);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 7.07 (2H, dd,  $J$  8.9, 2.1), 7.27 (2H, dd,  $J$  8.9, 2.1), 7.78 (1H, dd,  $J$  10.5, 9.2), 7.83 (1H, dd,  $J$  10.5, 9.3), 7.93 (1H, ddd,  $J$  11.0, 9.3, 1.8), 9.55 (1H, d,  $J$  11.0), 9.64 (1H, dd,  $J$  9.2, 1.5), 10.50 (1H, s), (DMSO)  $\delta$  3.82 (3H, s), 7.06 (2H, d,  $J$  8.6), 7.28 (2H, d,  $J$  8.6), 8.01 (1H, dd,  $J$  10.9, 9.3), 8.13 (1H, dd,  $J$  10.2, 9.5), 8.20 (1H, dd,  $J$  10.9, 9.3), 9.37 (1H, d,  $J$  10.9), 9.55 (1H, d,  $J$  9.5), 10.27 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  107.40, 114.56, 128.41, 130.04, 134.36, 139.61, 140.82, 143.11, 144.11, 148.00, 154.27, 159.31, 160.36; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1745, 1680, 1650 (C=O),

1596 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $C_{19}H_{13}N_3O_4$ : C, 65.70; H, 3.77; N, 12.10. Found : C, 66.21; H, 3.23; N, 11.75.

○2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)とフェニルイソチオシアナートの反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(5a) 161 mg (0.40 mmol) と、フェニルイソチオシアナート 161 mg (1.20 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 20.0 ml を入れ、60 °Cのオイルバスで 24 時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 122.7 mg、収率 83%で赤色プリズム晶(28a)を得た。

同様の実験操作で *p*-フルオロフェニルイソシアナートとの反応を行い、39%の収率で赤色プリズム晶(28b)を得た。

**28a** : Red prisms (from acetonitrile); mp 196.0-197.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.21 (1H, s), 6.90 (1H, ddd,  $J$  10.8, 9.4, 1.2), 6.94 (1H, dd,  $J$  10.6, 9.4), 6.96-6.98 (1H, m), 7.00 (1H, dd,  $J$  10.8, 9.5), 7.23 (1H, dd,  $J$  8.4, 7.9), 7.31 (1H, dd,  $J$  7.9, 1.0), 7.33 (1H, d,  $J$  10.6), 7.42 (2H, t,  $J$  7.4), 7.54 (1H, dd,  $J$  7.9, 7.4), 9.92 (1H, d,  $J$  9.5);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 106.37, 122.89, 123.06, 128.49, 128.76, 129.09, 130.02, 132.23, 133.50, 134.62, 135.02, 141.65, 145.42, 146.84, 148.31, 150.85, 156.33, 175.46; MS  $m/z$  (rel. intensity) 381 ( $M^{+}+1$ ), 380 ( $M^{+}$ ), 379 ( $M^{+}-1$ ), 245, 135, 77; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1641, 1608 (C=O), 1579 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $C_{23}H_{16}N_4S$ : C, 72.61; H, 4.24; N, 14.73. Found : C, 73.26; H, 4.10; N, 14.46.

**28b** : Red prisms (from acetonitrile-hexane); mp 120.0-123.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.21 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 6.92-6.94 (4H, m), 6.96-7.01 (1H, dm,  $J$  10.7, 9.5), 7.04 (1H, dd,  $J$  10.7, 9.7), 7.18-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d,  $J$  10.7), 9.93 (1H, d,  $J$  9.5); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1620 (C=O), 1591 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $C_{23}H_{14}F_2N_4S$ : C, 66.33; H, 3.39; N, 13.45. Found : C, 66.10; H, 3.60; N, 13.46.

#### X 線結晶構造解析

**Crystal data of 24aa**: red prisms,  $C_{23}H_{16}N_4O$ ,  $M = 364.41$ , monoclinic, space group  $P2_1/c$ ,  $a=5.578(3)$  Å,  $b=16.988(3)$  Å,  $c=19.239(2)$  Å,  $\beta=97.36(3)^\circ$ ,  $V=1808.1(8)$  Å<sup>3</sup>,

$Z=4$ ,  $D_{\text{calc}}=1.339\text{g/cm}^3$ , crystal dimension  $0.12 \times 0.28 \times 0.88$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 3970 reflections (3542 unique) were collected using  $\omega 2\theta$  scan technique with  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92)<sup>8</sup>, and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure analysis software<sup>9</sup> with 253 variables and 1125 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.067$  and  $R_w = 0.058$ .

**Crystal data of 28a:** red prisms,  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ ,  $M = 380.47$ , monoclinic, space group  $P2_1/a$ ,  $a=19.664(4)\text{Å}$ ,  $b=17.091(3)\text{Å}$ ,  $c=5.606(4)\text{Å}$ ,  $\beta=97.28(4)^\circ$ ,  $V=1869(1)\text{Å}^3$ ,  $Z=4$ ,  $D_{\text{calc}}=1.352\text{g/cm}^3$ , crystal dimension  $0.08 \times 0.46 \times 1.00$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 4246 reflections (3878 unique) were collected using  $\omega 2\theta$  scan technique with  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SAPI91)<sup>8</sup>, and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure analysis software<sup>9</sup> with 253 variables and 1376 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.071$  and  $R_w = 0.067$ .

### 3-エチニル-2-ホスホイミノ-1-アザアズレン類の合成と反応

#### ○3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン (31a)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、2-アミノ-3-トリメチルシリルエチニル-1-アザアズレン(30a) 120.5 mg (0.5 mmol)と、ドライベンゼン 30.0 ml、トリエチルアミン 4.0 ml (33.6 mmol)を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 170 mg (0.65 mmol)、ヘキサクロロエタン 153.7 mg (0.65 mmol)を加え、還流攪拌を行った。1 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で展開し単離・精製したところ、収量 238.4 mg、収率 95.2%で赤色油状物(31a)が得られた。トリチュレーションを行い赤色粉状結晶とした。

**31a:** Red powders (from hexane); mp  $109.0\text{-}11.0^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34 (9H, s), 7.14 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.2), 7.27 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.6), 7.29 (1H, dd,  $J$ 10.0, 9.2), 7.42-7.46 (6H, m), 7.51-7.55 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J$ 9.2), 7.92-7.98 (6H, m), 7.96 (1H, d,  $J$ 10.0);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99, 125.59, 126.98, 128.70, 128.83, 129.07, 129.23, 129.68, 130.23, 130.91, 132.32, 133.34, 133.73, 133.83, 149.21; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2129 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1577 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1472 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{PSi} \cdot 1/2\text{benzene}$ : C, 77.89; H, 5.98; N, 5.19. Found : C, 77.64; H, 5.88; N, 5.21.

○3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(31b)の合成

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、2-アミノ-3-フェニルエチニル-1-アザズレン(30b) 210.6 mg (0.86 mmol)と、ドライベンゼン 30.0 ml、トリエチルアミン 4.0 ml (33.6 mmol)を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 268 mg (1.03 mmol)、ヘキサクロロエタン 241.5 mg (1.03 mmol)を加え、還流攪拌を行った。1 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で展開し単離・精製したところ、収量 416.6 mg、収率 98.3%で赤色プリズム晶(31b)を得た。

**31b** : Red prisms (from dichloromethane-hexane); mp 164.0-165.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (1H, dd,  $J$  9.9, 9.6), 7.28 (1H, dd,  $J$  10.1, 9.4), 7.29 (1H, dd,  $J$  9.9, 9.6), 7.30 (1H, t,  $J$  7.8), 7.35 (2H, dd,  $J$  7.8, 7.1), 7.42-7.47 (6H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.59 (2H, d,  $J$  7.1), 7.63 (1H, d,  $J$  9.6), 7.93-7.99 (6H, m), 8.05 (1H, d,  $J$  10.1);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85.77, 97.45, 101.89, 102.10, 125.54, 125.63, 126.95, 127.43, 128.53, 128.76, 128.89, 128.93, 129.35, 129.71, 130.35, 130.35, 130.85, 131.69, 132.34 (d,  $J$  2.9), 133.79 (d,  $J$  10.0), 148.73, 159.52, 175.09, 175.14; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2190 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1582 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1451 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{P}$ : C, 83.32; H, 4.99; N, 5.55. Found : C, 83.05; H, 4.94; N, 5.27.

○3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(31a)のルイス酸触媒下の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(31a) 150.2 mg (0.3 mmol) を 1,2-ジクロロエタン溶媒中に溶解させた。そこにヨウ化銅 (I) 191 mg (0.3 mmol) 添加し、還流攪拌を 24 時間行ったが反応は進行しなかった。

そこで触媒を銅 (II) トリフラートとした。3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(31a) 150.2 mg (0.3 mmol) を 1,2-ジクロロエタン溶媒中に溶解させた。銅 (II) トリフラート 108.5 mg (0.3 mmol) を添加し、

還流攪拌を行った。24時間後反応を停止し、濾過した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1～1：1）で単離・精製したところ、収量 11.3 mg、収率 8.4%で黄色プリズム晶(32)と、収量 5.4 mg、収率 9.7%で黄色プリズム晶(33)を得た。

溶媒をドライベンゼンに変更し、同様の実験操作で 48 時間還流攪拌行ったところ、収量 14.1 mg、収率 17.5%で 32 と、収量 6.3 mg、収率 16.9%で 33 を得た。

**32** : Yellow prisms (from dichloromethane-hexane); mp 260.0-262.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.02 (3H, s), 7.30 (1H, dd, *J* 10.4, 9.7), 7.48 (1H, dd, *J* 10.4, 9.8), 7.47-7.49 (6H, m), 7.55 (1H, dd, *J* 10.2, 9.7), 7.53-7.58 (3H, m), 7.74 (1H, d, *J* 9.8), 7.89-7.94 (6H, m), 9.30 (1H, d, *J* 10.2); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1608 (C=O), 1491 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: C, 78.01; H, 5.19; N, 6.27. Found : C, 78.24; H, 5.20; N, 5.55.

**33** : Yellow prisms (from dichloromethane-hexane); mp 198.0-200.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.02 (3H, s), 7.30 (1H, dd, *J* 10.4, 9.7), 7.48 (1H, dd, *J* 10.4, 9.8), 7.55 (1H, dd, *J* 10.2, 9.7), 7.74 (1H, d, *J* 9.8), 9.30 (1H, d, *J* 10.2); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3383 (N-H), 1635 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04. Found : C, 69.98; H, 5.54; N, 14.75.

○3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b)のルイス酸触媒下の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b) 151.5 mg (0.3 mmol) を 1,2-ジクロロエタン溶媒中に溶解させた。そこにヨウ化銅 (I) 191 mg (0.3 mmol) 添加し、還流攪拌を 24 時間行ったが反応は進行しなかった。

そこで触媒を銅 (II) トリフラートとした。3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b) 50.5 mg (0.1 mmol) を 1,2-ジクロロエタン溶媒中に溶解させた。銅 (II) トリフラート 34 mg (0.1 mmol) を添加し、還流攪拌を行った。12 時間後反応を停止し、濾過した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1～1：1）で単離・精製したところ、収量 12.9 mg、収率 25%で黄色針状晶(34)と、収量 0.8 mg、収率 2%で黄色プリズム晶(35)を得た。

溶媒をドライベンゼンに変更し、同様の実験操作で 24 時間還流攪拌行ったところ、収量 2.1 mg、収率 5%で 35 と、収量 20.0 mg、収率 72%で黄色針状晶(36)を得た。

**34** : Yellow needles (from dichloromethane-hexane); mp 192.5-194.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (2H, s), 7.17 (1H, t, *J* 7.2), 7.23 (2H, dd, *J* 7.4, 7.2), 7.29 (1H, dd, *J* 10.4, 9.6), 7.38 (2H, d, *J* 7.4), 7.39 (1H, dd, *J* 10.2, 9.6), 7.43-7.47 (6H, m), 7.48 (1H, dd, *J* 10.4, 10.1), 7.53-7.57 (3H, m), 7.71 (1H, d, *J* 10.1), 7.85-7.90 (6H, m), 9.26 (1H, d, *J* 10.2); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 48.68, 125.87, 127.59, 127.80, 128.13, 128.47, 128.52, 128.59, 128.78, 129.63, 129.77, 129.88, 131.36, 132.04 (d, *J* 8.0), 132.70, 133.33, 133.43, 133.53, 196.90; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1626 (C=O), 1467 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OP: C, 80.44; H, 5.21; N, 5.36. Found : C, 79.91; H, 4.97; N, 5.12.

**35** : Yellow prisms (from acetonitrile); mp 206.5-208.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (2H, dd, *J* 8.4, 7.4), 7.33-7.39 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, dt, *J* 7.4, 1.4), 7.46-7.51 (3H, m), 7.54-7.59 (7H, m), 7.62 (1H, dd, *J* 10.2, 9.8), 7.77 (1H, d, *J* 10.1), 7.96 (2H, dd, *J* 8.4, 1.4), 9.28 (1H, d, *J* 9.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 110.93, 127.87, 128.19, 128.29, 128.42, 128.87, 128.96, 129.62, 129.75, 132.01 (d, *J* 12.0), 132.87, 133.23, 133.33, 134.25, 134.74 (d, *J* 12.0), 192.29, 195.25; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1677 (C=O), 1492 (P-Ph); *Anal.* Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P: C, 78.35; H, 4.70; N, 5.22. Found : C, 78.24; H, 4.55; N, 5.07.

**36** : Yellow needles (from acetonitrile); mp 209.0-210.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.8-8.0 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.49-7.52 (2H, dd, *J* 8.5, 7.4, Ph-*m*), 7.52-7.55 (2H, m, H-5, H-6), 7.66 (1H, dt, *J* 7.4, 2.8, Ph-*p*), 7.46-7.51 (1H, m, H-7), 8.02 (1H, m, H-4), 8.07 (2H, dd, *J* 8.5, 1.2, Ph-*o*), 8.05 (1H, d, *J* 10.2, H-8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 103.78, 122.39, 128.09, 129.12, 130.23, 131.36, 133.18, 133.44, 134.47, 134.85, 135.88, 163.83, 189.48, 194.89; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3408 (NH<sub>2</sub>), 1673 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 73.90; H, 4.38; N, 10.14. Found : C, 73.44; H, 4.55; N, 10.33.

ルイス酸触媒を、塩化亜鉛、酢酸パラジウム、イッテリビウムトリフラー特に変更し、それぞれ同様の実験操作を行ったが反応が進行しないか、もしくは複雑になり明確な生成物の単離はできなかった。

#### ○化合物(34)のルイス酸触媒下の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に **34** を 24.2 mg (0.046 mmol) をドライベンゼン溶媒中に溶解させた。90 °Cのオイルバスで還流攪拌を行ったが熱による変化は見られなかった。そこで銅(II)トリフラー特 16.6 mg (0.046 mmol) を添加し、還流攪拌を 20 時間行った。反応を停止後濾過し、反応溶媒を留去した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1～1：1）で単離・精製したところ、収量 10.2 mg、収率 41%で **35** を得た。

○化合物(**35**)のルイス酸触媒下の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に **35** を 4.2 mg (0.008 mmol) をドライベンゼン溶媒中に溶解させた。そこに銅 (II) トリフラート 2.9 mg (0.008 mmol) を添加し、還流撹拌を行った。48 時間反応を行ったが反応は進行しなかった。原料(**35**)の回収は 3.1 mg (74%) であった。

○2-アミノ-3-フェニルエチニル-1-アザアズレン(**30b**)のルイス酸触媒存在下の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 2-アミノ-3-フェニルエチニル-1-アザアズレン(**30b**) 25 mg (0.1 mmol) をドライベンゼン溶媒中に溶解させた。そこに銅 (II) トリフラート 36 mg (0.1 mmol) を添加し、還流撹拌を行った。48 時間反応を行ったが反応は進行しなかった。原料(**30b**)が 18 mg (72%) 回収された。

○化合物(**36**)のホスホイミノ化反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、**36** を 5.5 mg (0.02 mmol) と、ドライベンゼン 30.0 ml、トリエチルアミン 4.0 ml (33.6 mmol) を加え撹拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 5.3 mg (0.02 mmol)、ヘキサクロエタン 4.7 mg (0.02 mmol) を加え、還流撹拌を行った。5 時間撹拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去した。残渣をトリエチルアミンで処理したシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：5）で展開し単離・精製したところ、収量 10.3 mg、収率 96.0%で **35** が得られた。

**Crystal data of 36:** yellow needles,  $C_{17}H_{12}N_2O_2$ ,  $M = 276.29$ , monoclinic, space group  $P2_1/c$ ,  $a = 14.484(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 6.996(15) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.310(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 117.72(4)^\circ$ ,  $V = 1373.3(32) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.336 \text{ g/cm}^3$ , crystal dimension  $0.88 \times 0.32 \times 0.12 \text{ mm}$ . Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 3254 reflections (3133 unique) were collected using  $\omega 2\theta$  scan technique with  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92)<sup>8</sup>, and refined a full-matrix least squares methods using TEXAN structure analysis software<sup>9</sup> with 208 variables and 1265 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The



final refinement converged to  $R = 0.049$  and  $Rw = 0.031$ .

○3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31a)とイソシアナート類の反応

フレイムドライをし、アルゴン置換した 100 ml の二口フラスコに 3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31a) 250.4 mg (0.5 mmol) をキシレン溶媒中に溶解させた。そこに *p*-トリルイソシアナート 73 mg (0.5 mmol) 添加し、還流攪拌を 48 時間行ったところ、黒緑色針状晶として化合物(37ab)を収量 81.7 mg、収率 34%で得た。

**37ab** : Black green microneedles (from acetonitrile); mp 179.5-181.0 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.23 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.92 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.2), 7.00 (2H, d,  $J$  8.3), 7.06 (1H, dd,  $J$  11.1, 9.2), 7.07 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.4), 7.12 (2H, d,  $J$  8.3), 7.23 (2H, d,  $J$  8.3), 7.31 (2H, d,  $J$  8.3), 7.64 (1H, d,  $J$  11.1), 8.59 (1H, d,  $J$  9.4); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2145 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1716 ( $\text{C}=\text{O}$ ); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OSi}$ : C, 73.74; H, 5.78; N, 11.47. Found : C, 73.74; H, 5.60; N, 10.77.

○3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b)とイソシアナート類の反応

1) フレイムドライをし、アルゴン置換した封管に 3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(31b) 201.8 mg (0.4 mmol) をキシレン溶媒中に溶解させた。そこに *p*-トリルイソシアナート 158 mg (1.2 mmol) 添加し、125 °Cのオイルバスで加熱攪拌を 9 時間行ったところ、黒緑色針状晶として化合物(37bb)を収量 59.4 mg、収率 30%で、黄色針状晶として化合物(38bb)を収量 19.4 mg、収率 12%で得た。

**37bb** : Black green microneedles (from acetonitrile); mp > 300 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.92 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.8), 7.04 (1H, dd,  $J$  11.2, 9.3), 7.09 (2H, d,  $J$  8.3), 7.10 (1H, ddd,  $J$  11.2, 9.8, 1.0), 7.14 (2H, d,  $J$  8.3), 7.27 (2H, d,  $J$  8.3), 7.33 (2H, d,  $J$  8.3), 7.35-7.36 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J$  11.2), 8.58 (1H, d,  $J$  9.3); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2194 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1714 ( $\text{C}=\text{O}$ ); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ : C, 80.47; H, 4.91; N, 11.37. Found : C, 81.32; H, 4.56; N, 10.70.

**38bb** : Yellow needles (from acetonitrile); mp > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (3H, s), 7.23 (2H, d, *J* 8.5), 7.27-7.36 (2H, m), 7.34 (2H, d, *J* 8.3), 7.37-7.40 (3H, m), 7.41 (1H, ddd, *J* 11.0, 8.8, 1.4), 7.63-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, d, *J* 11.0), 9.04 (1H, dd, *J* 8.9, 1.4); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2112 (C≡C), 1740, 1685 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.41; H, 4.25; N, 10.42. Found : C, 77.95; H, 3.95; N, 9.86.

2) 触媒を用いた反応 : 3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**31b**) 126.1 mg (0.25 mmol) をトルエン溶媒中に溶解させた。そこにヘキサカルボニルモリブデン 72.6 mg (0.26 mmol) と DMSO 0.09 ml を添加し、さらにフェニルイソシアナートを 0.035 ml (0.3 mmol) 加え、還流攪拌を行ったが反応は進行しなかった。24 時間後反応を停止し、濾過した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、原料(**31b**)が 16.4 mg (13%)、アミノ体(**30b**)が 14.8 mg (24%) で回収された。

次に **31b** 11.0 mg (0.02 mmol) と *p*-トリルイソシアナート 8 mg (0.06 mmol) の反応に塩化亜鉛を用いたところ、化合物(**31bb**)が収量 8.1 mg、収率 82% で得られた。

**31b** 50.5 mg (0.1 mmol) と *p*-トリルイソシアナート 26.3 mg (0.2 mmol) をドライベンゼンに溶解し、そこに銅 (II) トリフラートを 36.1 mg (0.1 mmol) 加え、還流攪拌を行ったところ、収量 25.6 mg、収率 49% で化合物(**34**)と、収量 3.2 mg、収率 6% で化合物(**35**)が得られた。溶媒をキシレンに変更し、125 °C のオイルバスで加熱攪拌したが反応は複雑となり、明確な生成物としては化合物(**34**)のみが単離できた。

3) 過酸化ベンゾイルを用いた反応 : フレームドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、3-フェニルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**31b**) 101 mg (0.2 mmol) をキシレン溶媒中に溶解させた。そこに少量の過酸化ベンゾイルを添加し、さらにフェニルイソシアナートを 0.050 ml (0.22 mmol) 加え、室温で 1 時間攪拌した。80 °C に昇温し 3 時間加熱攪拌下後に、さらに 150 °C に昇温し還流攪拌を行った。48 時間後反応を停止し、濾過した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) で単離し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム = 1 : 1) で精製したところ、収量 3.2 mg、収率 5% で緑色粉状晶(**39**)を、収量 14.6 mg で赤色針状晶(**40a**)を得た。原料(**31b**)の回収は 30.2 mg (30%) であった。

**39**: Green powders (from hexane); mp 179.0-183.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (1H, s), 7.31 (1H, t, *J* 7.6), 7.47 (2H, t, *J* 7.6), 7.54 (2H, dd, *J* 7.6, 7.2), 7.63 (1H, t, *J* 7.2), 7.76 (1H, dd, *J* 10.8, 10.0, H-5), 7.78-7.82 (1H, m, H-6), 7.80 (2H, d, *J* 7.6), 7.83-7.85 (1H, m, H-7), 8.43 (2H, d, *J* 7.6), 8.59 (1H, d, *J* 10.0, H-4), 8.76 (1H, m, H-8); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3445 (N-H), 1591 (C=N).

**40a** : Red oils (from dichloromethane-hexane); mp 152.5-153.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.44 (1H, m), 7.40 (2H, d, *J* 7.2), 7.55 (2H, t, *J* 7.2, Ph-*m*), 7.61 (1H, t, *J* 7.2, Ph-*p*), 7.62-7.65 (1H, m), 7.63 (1H, tm, *J* 8.0) 7.70-7.72 (2H, dm, *J* 10.0), 7.75 (1H, br), 8.13 (2H, d, *J*, 7.2, Ph-*o*), 8.55 (1H, d, *J* 9.6); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2194 (C≡C), 1698 (C=O).

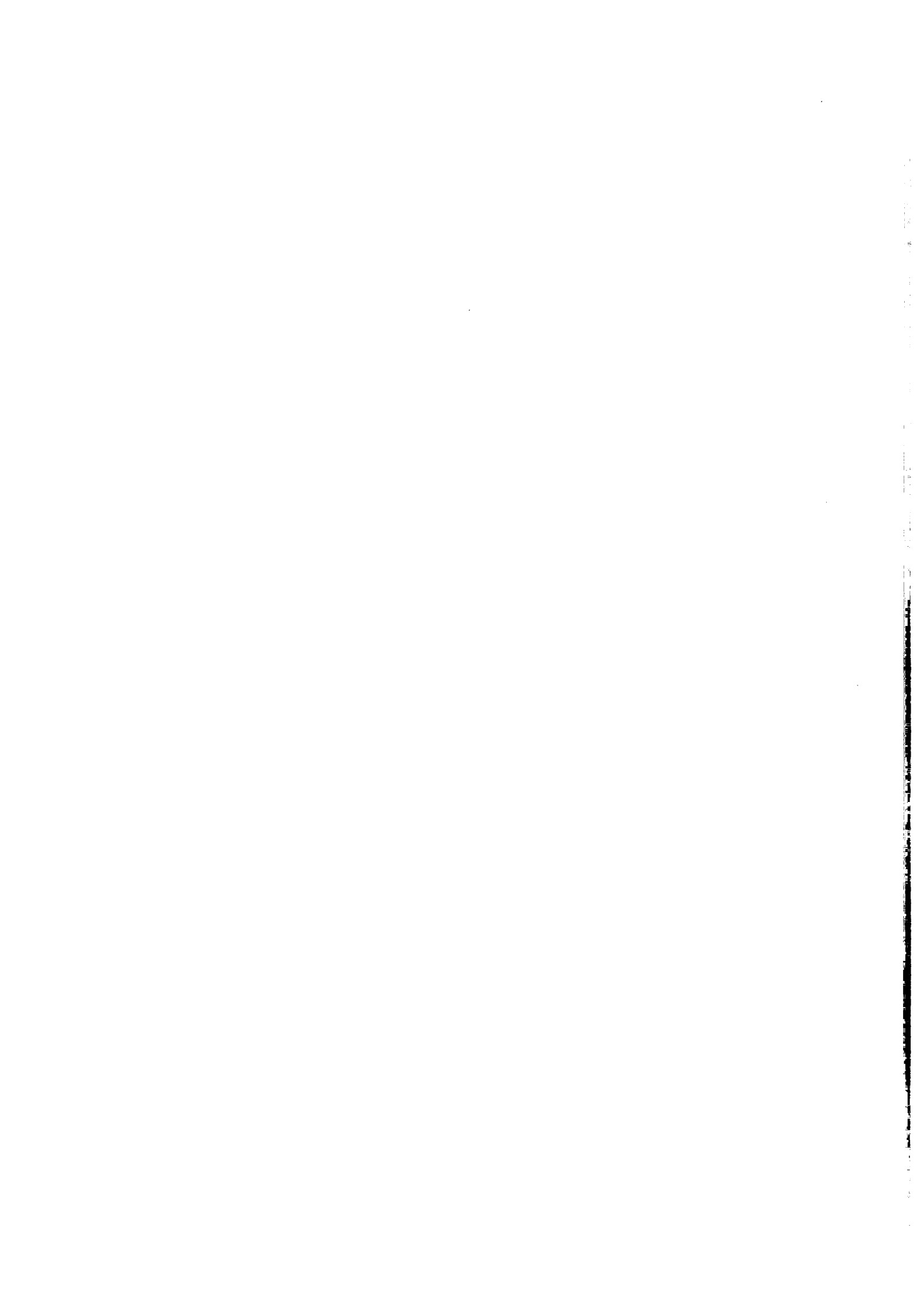
フレイムドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、3-トリメチルシリルエチニル-2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(**31a**) 136.2 mg (0.27 mmol) をキシレン溶媒中に溶解させた。そこに少量の過酸化ベンゾイルを添加し、さらにフェニルイソシアナートを 0.124 ml (0.54 mmol) 加え、室温で 1 時間攪拌した。80 °C に昇温し 3 時間加熱攪拌下後に、さらに 150 °C に昇温し還流攪拌を行った。48 時間後反応を停止し、濾過した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) で単離し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム = 1 : 1) で精製したところ、収量 14.2 mg で赤色油状物(**40b**)を得た。原料(**31a**)の回収は 29.9 mg (22%) であった。

**40b** : Red oils; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.36 (9H, s), 7.53-7.56 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.74 (2H, br), 8.03 (2H, d, *J* 7.2), 8.44 (1H, d, *J* 9.7), 8.61 (1H, m), 9.00 (1H, br s).

## 参考文献

1. M. Nitta, Y. Iino, T. Sugiyama, and A. Akaogi, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 831.
2. T. Okajima, T. Terazono, S. Ito, N. Morita, and T. Asano, *Heterocycles*, 2001, **54**, 667.
3. M. Nitta, T. Morito, Y. mitsumoto, and S. Naya, *Heterocycles*, 2005, **65**, 1629.
4. M. Nitta, D. Ohtsuki, Y. Mitsumoto, and S. Naya, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 6073.
5. C. E. Hoesl, A. Nefzi, and R. A. Houghten, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3705-3708.
6. C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
7. P. Molina and A. Argues, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4654-4663.
8. A. Altomare, M. Cascarano, C. Giacovazzo, and A. Guagliaradi, *J. Appl. Cryst.*, 1994, **26**, 343.
9. TEXAN for Windows version 1.06 : Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1997-9).
10. H. Fujii, N. Abe, N. Umeda, and A. Kakehi, *Heterocycles*, 2002, **58**, 283-292.
11. a) H. Li, J. L. Petersen, and K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, 2002, **68**, 5512-5518; b) X. Lu, J. L. Petersen, and K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 7797-7801.
12. T. Saito, M. Shiotani, T. Otani, and S. Hasaba, *Heterocycles*, 2003, **60**, 1045-1048.



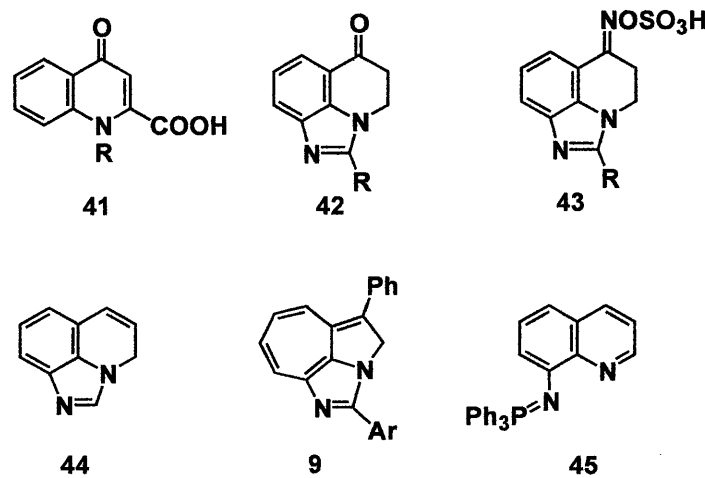


## 第5章 8-トリフェニルホスホイミノキノリンの反応に関する研究

### 5-1 緒言

交互共役化合物であるキノリンは、アザアズレンの構造異性体でありながら性質は非常に異なっている。この反応性の比較を行うことは、興味深く、複素環化学のさらなる発展に貢献できると考えられる。

キノリン骨格を有するキノリンアルカロイドは、生理活性発現の可能性などからも多くの研究がなされている。その中で4位にカルボニル基を持ったキノロン誘導体(41)は、強い抗菌作用を有することが知られている。実際に Scheme 53 に示すような、4,5-dihydro-6*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline-6-one 骨格を持った化合物(42, 43)には、ポリADP-リボース転位酵素の阻害、IgE 抗体生成阻害、精神的な疾病の改善等の、強い生理活性があることが知られている。<sup>1-4)</sup> これらを考慮すると 4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline 骨格(44)にも強い生理活性を有する可能性があり、また、4,5-dihydro-6*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline-6-one 骨格への優れた合成前駆体になりうると考えた。



Scheme 53.

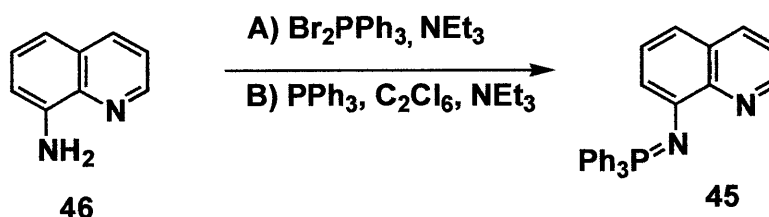
第3章で述べたように 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とアルデヒド類との反応で、化合物(44)の異性体である化合物(9)の合成に成功している。<sup>5)</sup> 従って、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)の異性体である、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)を合成することができれば、アルデヒド類との反応によって、4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline 骨格(44)を持った化合物の合成が可能になる。

加えて、2-トリフェニルホスホイミノキノリンに関する研究はいくつかあるものの、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)に関する研究報告は全く見られない。<sup>6-8)</sup> これらのことから、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)に関する研究は複素環化学

だけでなく、薬理学のさらなる発展にも寄与するものである。

## 5-2 8-トリフェニルホスホイミノキノリンの合成

トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン類(1, 5a-c)と同様の合成方法で、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)を合成した (Scheme 54)。



Scheme 54.

二種類の合成法を用いた。

タイプ A) : フレームドライをした封管でアルゴン雰囲気下、8-アミノキノリン(46)に、トリエチルアミンとジブromotriフェニルホスホランを加え作用させ、室温で攪拌した。反応停止後、ブrom塩をろ過し取り除き、ろ液の溶媒を留去した。残渣をクロロホルム-ヘキサン系で再結晶を行ったところ、収率 82%で黄色粉状晶(45)を得た。

タイプ B) : フレームドライをした二口フラスコに 8-アミノキノリン(46)と、トリフェニルホスフィンとヘキサクロロエタン、トリエチルアミンを加え、還流攪拌を行った。反応停止後、クロロ塩をろ過し取り除き、ろ液の溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン-ヘキサン系で再結晶を行ったところ、収率 94%で黄色プリズム晶(45)を得た。

化合物(45)の構造は、各種 NMR スペクトル及び元素分析によって決定した。<sup>31</sup>P NMR スペクトルでは、 $\delta$ 15.96 にイミノホスホラン誘導体に相当するシグナルが観測された。<sup>8)</sup> また <sup>1</sup>H NMR スペクトルでは、キノリン環部の水素が  $\delta$ 7.05 (dd, *J*7.6, 1.3, H-5), 7.07 (dd, *J*8.2, 4.1, H-3), 7.29 (dd, *J*7.6, 6.7, H-6), 7.30 (dd, *J*6.7, 1.3, H-7), 7.93 (dd, *J*8.2, 1.7, H-4), 8.18 (dd, *J*4.1, 1.7, H-2)に観測された。

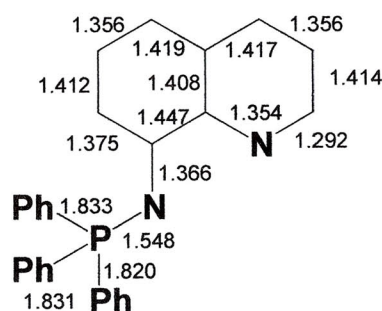
<sup>13</sup>C NMR スペクトルの解析から興味深いことが分かった。 $\delta$ 145.51 に観測された 2 位の炭素シグナルはシングレットであったことに対し、 $\delta$ 128.90 に観測された 7 位の炭素シグナルはダブルット(*J*14.5)であった。これは、7 位の炭素がホスホイミノ基のリン原子と遠隔カップリングしていることを示唆している。一方 8-トリフェニルホスホイ



ミノ-1-アザズレン(1)では、リン原子と2位の炭素との間に遠隔カップリングが観測されており、このとき環窒素とリン原子の間に相互作用があることが分かっている<sup>9)</sup>。これらのことから、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)では、環窒素とリン原子との間には相互作用がなく、7位の炭素側に配向していると考えられる。

化合物(45)のX線結晶構造解析を試みたが、キノリン環が吸湿性であることもあり測定できなかった。それ故、Gaussian '03 (RHF/6-31G\*)を用いた分子軌道計算により構造について考察することにした。分子軌道計算を行った結果、安定型構造ではホスホイミノ基はexo配置をとることが示された(Figure 18)。これは、キノリン環自体の共鳴効果が強く、イミノホスホランのリン原子とキノリン環の窒素原子が結合して三環性となると、キノリン環部分の共鳴が阻害され不安定化するためと考えられる。

### Bond lengths



### Atomic charges

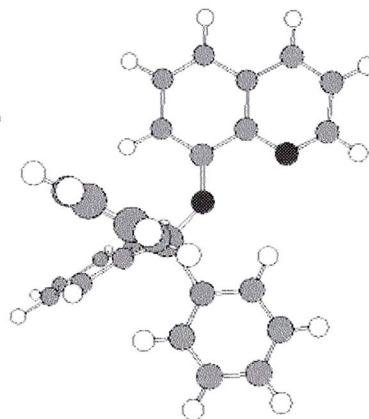
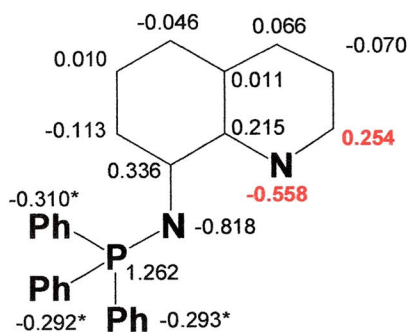


Figure 18. Calculated bound length (Å), atomic charges, and the optimized structure of 45.

\*Atomic charges of phenyl carbon atom connected with phosphorus atom

化合物(45)の電子密度を見ると、2位の炭素の陽電荷が大きい。また、窒素の陰電荷が低いことも考慮すると、ホスホイミノ基、1位窒素及び2位炭素を巻き込んだ Tandem型反応も期待される。そこで、ホスホイミノキノリン(45)とアルデヒド類、ヘテロクムレン類との反応を検討した。

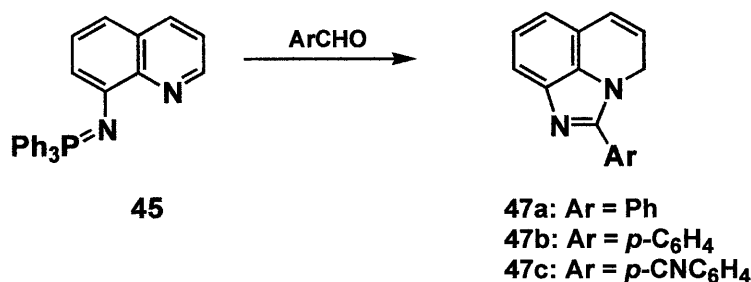
## 5-2 アルデヒド類との反応

前述の通り、環窒素とリン原子との間に相互作用のある8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザズレン(1)とアリールアルデヒド類との反応では環化体(9)が生成される。

8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とアリールアルデヒド類との反応において同様に4*H*imidazo[4,5,1-*ij*]quinoline骨格(44)を持つ化合物が生成すると期待される。

まずは、ベンズアルデヒドとの反応を検討した。フレームドライをした封管中、アル

ゴン雰囲気下、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とベンズアルデヒド、溶媒としてキシレンを加え、125 °Cで加熱攪拌を200時間行ったところ、収率73%で黄白色針状晶(47a)が得られた (Entry 1, Scheme 55)。触媒として酢酸パラジウムを加えたが、収率改善は認められず、逆に収率が低下し8-アミノキノリン(46)も認められた (Entry 2)。この反応においては、酢酸パラジウムは反応抑制に働いている。



Scheme 55.

化合物(47a)の構造は各種測定により決定した。MS より分子量が 232 (M<sup>+</sup>)、元素分析より C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> であった。また、<sup>13</sup>C NMR スペクトルでは δ47.76 にメチレン炭素のシグナルが観測された。<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは、メチレン水素のシグナルが δ5.30 (dd, *J* 3.5, 2.3)に観測された。またジヒドロピリジン環の二つのビニル水素が、δ5.82 (dd, *J* 10.0, 3.5), 6.61 (dd, *J*10.0, 2.3)に観測され、ベンゼン部位の水素も δ6.86 (d, *J*7.1), 7.08 (dd, *J*8.2, 7.1), 7.54 (d, *J*8.2)に観測されたことから、構造は 47a であると決定した。

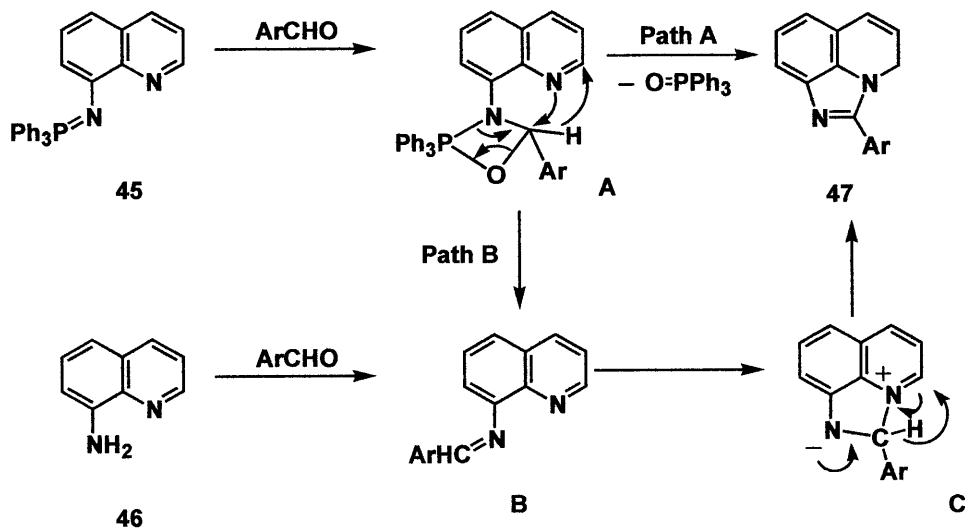
同様の実験手順で、*p*-トルアルデヒド、*p*-シアノベンズアルデヒドを反応させた (Entry 3, 4)。

8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)との反応では、電子求引性基を持ったアルデヒドとの反応は促進されたが、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)との反応では、そのような傾向は見られなかった。

Table 8. Reactions of 45 with aryl aldehydes.

Entry	Aldehydes	Conditions			Products (Yield / %)
		Catalyst	Temp/°C	Time/h	
1	PhCHO	—	125	200	47a (73)
2	PhCHO	Pd(OAc)	125	200	47a (34), 46 (15)
3	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	—	125	200	47b (68)
4	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NCO	—	125	200	47c (52)

考えられる反応機構を Scheme 56 に示す。



Scheme 56.

二種類の反応経路が考えられる。

**Path A) :** 8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)にアリアルアルデヒド類が反応し、オキサザホスフェタン中間体(A)が生成する。続けて、環化反応と脱離が同時に起こり化合物(47)を与える。

**Path B) :** オキサザホスフェタン中間体(A)から、トリフェニルホスフィンオキシドが脱離し、通常の aza-Wittig 反応生成物である、シッフ塩基体(B)が生成し、続けて環化反応が起こり化合物(47)を与える。

どちらの経路で優先的に反応が進行しているかを解明するために、シッフ塩基体(B)を合成し環化反応を検討した。シッフ塩基体(B)は、安定した結晶として得られることが知られており、いくつかの報告がされている。<sup>10)</sup>しかし、シッフ塩基体(B)の環化についての報告はされていない。そこで、シッフ塩基体(B)を合成し加熱を行い、熱環化を検討した。

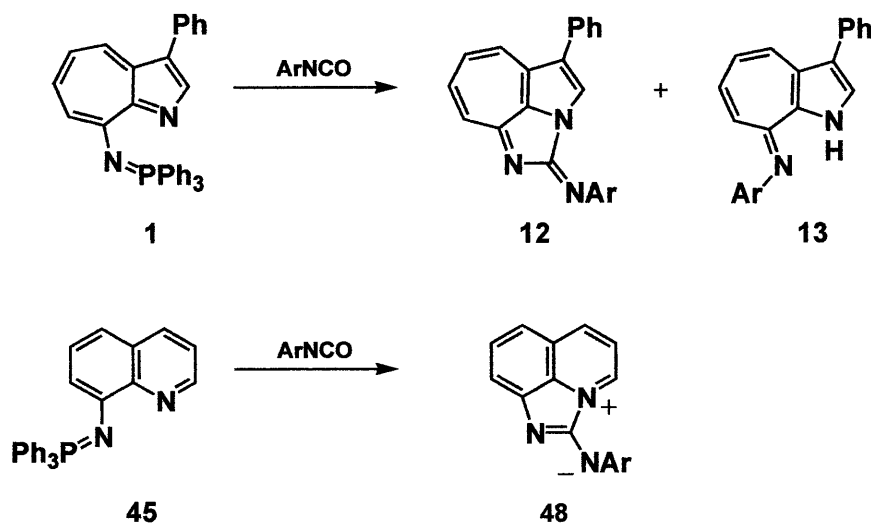
8-アミノキノリン(46)とベンズアルデヒドを、トルエン中で、*p*-トルエンスルホン酸と MS4A 存在下還流撹拌を行い、無色結晶としてシッフ塩基体(B)を得た。フレームドライをした封管にアルゴン雰囲気下この結晶を入れ、キシレン溶媒中 125 °C で加熱撹拌したところ、化合物(47a)が得られたが 0.2% と極めて低い収率であった。

この結果から、協奏反応であったホスホイミノ-1-アザアズレンとアリアルアルデヒド類とは異なり、**Path B)** の経路で反応が優先的に進むと結論付けた。

以上のように、8-ホスホイミノキノリン(45)と 8-ホスホイミノ-1-アザアズレン(1)との反応は酷似した結果を与え、目的とした 4*H*-imidazo[4,5-*ij*]quinoline 骨格(44)を持った化合物の合成に成功した。今後は、生理・薬理活性物質合成への応用の可能性からも、この方面の研究が期待される。

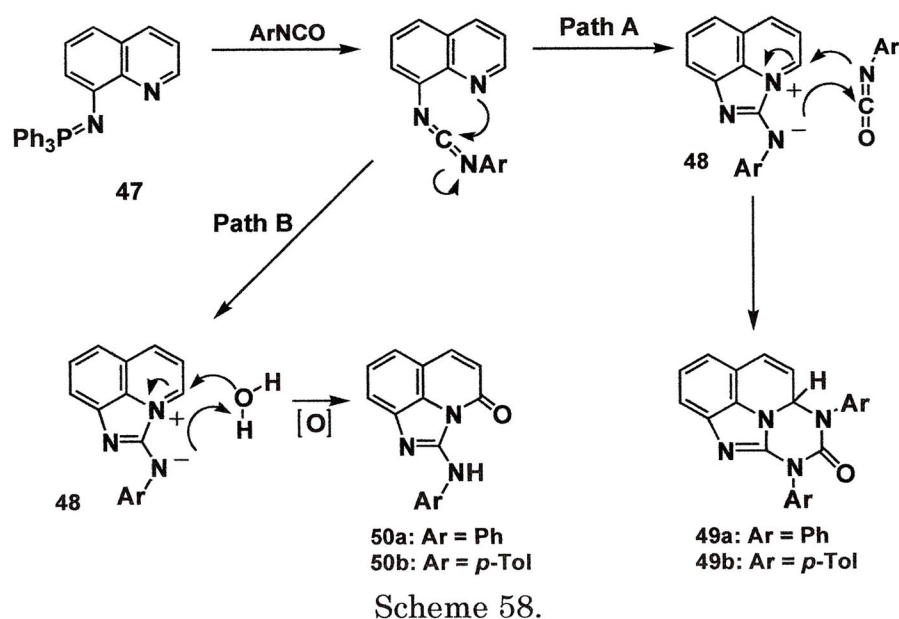
### 5-3 イソシアナート類との反応

前節の通り、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とアリールアルデヒド類の反応は、アザアズレン系の反応と酷似していた。そこで、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)と、アリールイソシアナート類との反応も 8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)との反応と類似の結果が予想される。8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)は、アリールイソシアナート類と反応して化合物(12, 13)を与えている。もし同様な反応が進むならば、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とアリールイソシアナート類の反応では、Scheme 57 に示したような双性イオン(48)を与えることになる。



Scheme 57.

フレームドライをした封管中で、アルゴン雰囲気下ドライベンゼン溶媒中、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とフェニルイソシアナートを 80 °C で 24 時間加熱攪拌を行ったところ、白色透明プリズム晶(49a)、黄色針状晶(50a)の二つの生成物をそれぞれ 33%、6%で得た (Scheme 58)。



化合物(49a)の構造は、各種測定から推定した。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルでは  $\delta 65.28$  にメチン炭素のシグナルが観測された。 $^1\text{H}$  NMR スペクトルでも  $\delta 7.02$  (t,  $J 2.1$ ) にメチン水素のシグナルが観測された。また、 $\delta 5.47$  (dd,  $J 10.1, 2.1$ ) と  $6.78$  (dd,  $J 10.1, 2.1$ ) に二つのビニル水素が観測された。その他の水素シグナルも、 $\delta 7.01$  (d,  $J 7.9$ ),  $7.13$  (dd,  $J 8.0, 7.9$ ),  $7.51$  (d,  $J 8.0$ ) に観測された。IR スペクトルでは、 $1690\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C}=\text{O}$  の吸収が観測されたことから、その構造を 49a と推定とし、X 線結晶構造解析の結果からその構造を決定した (Figure 19)。

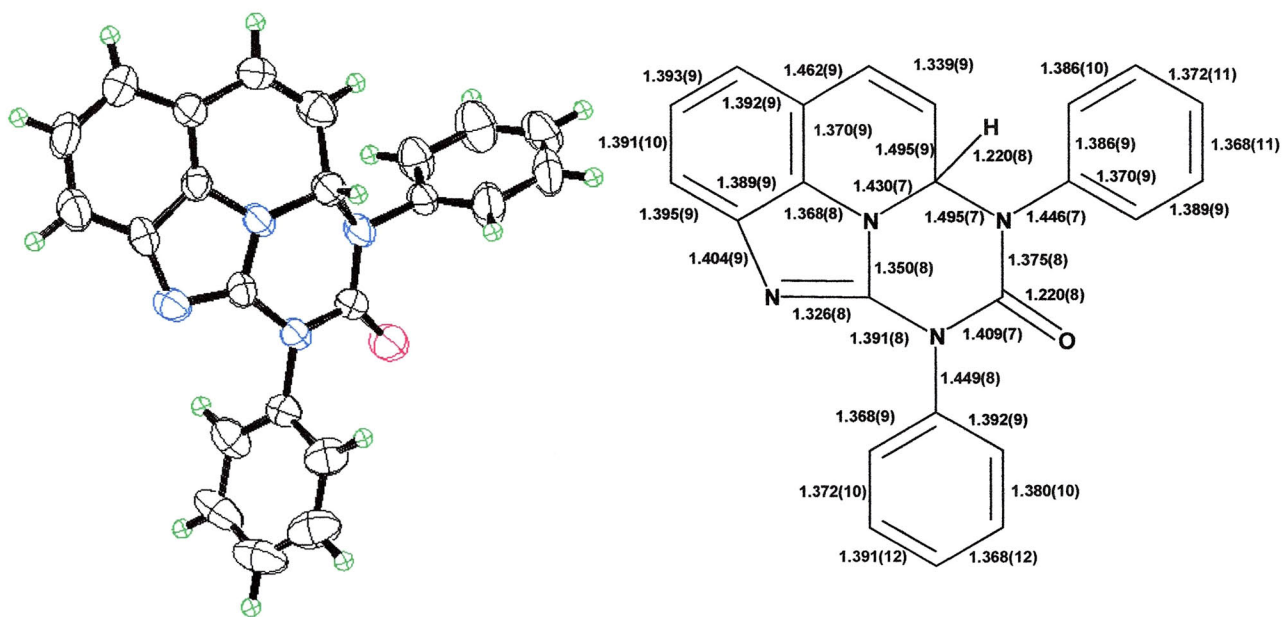


Figure 19. ORTEP<sup>11</sup>) drawing of 49a with thermal ellipsoids (50% probability).

化合物(50a)の構造も各種測定により推定した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルでは  $\delta$ 6.74 (d,  $J$  9.4)と 7.97 (d,  $J$  9.4)に明確な A,B ダブルレットが、 $\delta$ 9.82 に N-H 水素が観測された。ベンゼン部位の 3 つの水素も、 $\delta$ 7.43-7.47 (2H, m)と 7.70 (d,  $J$  5.9, 2.4)に観測された。また、IR スペクトルでは 3268  $\text{cm}^{-1}$ に N-H の吸収が、1679  $\text{cm}^{-1}$ に C=O の吸収が観測されたことからその構造を 50a と推定し、X 線結晶構造解析の結果からその構造を決定した (Figure 20)。

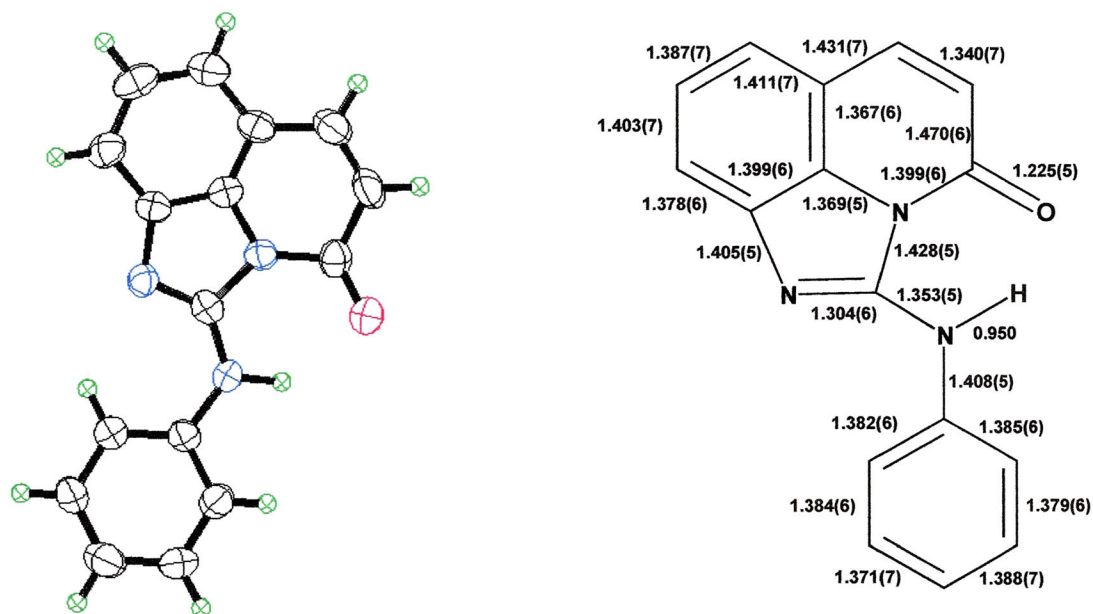


Figure 20. ORTEP<sup>11)</sup> drawing of 50a with thermal ellipsoids (50% probability).

同様の実験手順で、*p*-トリルイソシアナートとの反応を行ったところ、白色透明プリズム晶(49b)、黄色針状晶(50b)をそれぞれ 8%、2%で得た。

推定される反応機構は、Scheme 57 に示した。まず aza-Wittig 反応が起こり、カルボジイミド中間体を与える。

**Path A)** : 分子内環化反応により、双性イオン(48)ができる。この双性イオン(48)にさらにもう一分子のイソシアナート類が作用することで、化合物(49)が生成する。

**Path B)** : 双性イオン(48)に、水分子が作用することで化合物(50)が生成する。カルボジイミド中間体が加水分解することで生成する尿素誘導体が、この反応系では得られなかったことから、双性イオン(48)への分子内環化は容易に起こると推測できる。そこで反応系にシリカゲルを加えて反応を進めたところ、化合物(50b)の収率は 14%となった。尿素誘導体は得られなかった。このことから推測が正しいと考えられる。

この反応の初期には、溶液が青色となる。この青色は双性イオン(48)であると考えられ、室温で反応を行い、単離を試みたが不可能だった。この反応は、ホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とアリアルイソシアナート類との反応と双性イオン(48)を生成するまでは酷似しているが、化合物(49, 50)が生成したことは、予想通り陽電荷の大きなキノリン環の2位の炭素が反応に関与したことになり、双性イオンの高い反応性から単離できなかったと思われる。

#### 5-4 結論

- 8-アミノキノリン(46)に、ジハロトリフェニルホスホランを作用させることで、定量的に、8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)の合成に成功した。8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体(1)と異なり、環窒素とイミノホスホランのリン原子との相関は見られなかったものの、7位の炭素との遠隔カップリングが見られた。故に、ホスホイミノ基は7位の炭素側に配向していると考えられる。
- 化合物(45)とアリアルアルデヒド類との反応を行った。典型的な aza-Wittig 反応生成物は得られず、アザアズレン系の反応と同様な反応が進行し、4*H*-imidazo[4,5-*ij*]quinoline 骨格(44)を有する化合物(47)を与えることを見出した。アリアルアルデヒド類の置換基効果は顕現しなかった。
- 化合物(45)とアリアルイソシアナート類との反応を行った。アザアズレン系の反応とは異なり、キノリン環の2位の炭素が反応に関与した化合物(49, 50)の合成に成功した。反応系中では、カルボジイミド中間体は容易に分子内環化し、双性イオン(48)を形成していると考えられる。
- 4*H*-imidazo[4,5-*ij*]quinoline 骨格(45)には、生理・薬理活性の発現が期待されるだけでなく、キノロン系抗真菌剤の新たな合成前駆体としての利用の面からも興味を持たれる。

#### 5-5 実験の部

##### ○8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)の合成

タイプ A) : フレームドライをし、アルゴン置換した封管に、ジブロモトリフェニルホスホラン 345 mg (0.82 mmol) を量り取り、そこに8-アミノキノリン(46) 86 mg (0.59 mmol) を加え、ドライベンゼン 5.0 ml を入れ懸濁液を調製した。更にトリエチルアミ

ン 0.34 ml (2.8 mmol) を加えた。24 時間室温で攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、溶媒を留去してクロロホルム-ヘキサンより再結晶を行ったところ、収量 196 mg、収率 82%で黄色粉状晶(45)が得られた。

タイプ B) : フレームドライをし、アルゴン置換した二口フラスコに、8-アミノキノリン(46) 440 mg (3.05 mmol) と、ドライベンゼン 30.0 ml、トリエチルアミン 1.0 ml (9.9 mmol) を加え攪拌し完全に溶解させた。そこに、トリフェニルホスフィン 950 mg (3.62 mmol)、ヘキサクロロエタン 722 mg (3.05 mmol) を加え、還流攪拌を行った。10.5 時間攪拌すると原料の消失が確認された。反応容器にベンゼンを加え、濾過を行った後にもう一度洗浄し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で展開し単離・精製したところ、収量 1159 mg、収率 94%で黄色針状晶(45)が得られた。

45 : Yellow needles (from dichloromethane-hexane), mp 180.0-182.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (1H, dd,  $J$  7.6, 1.3), 7.07 (1H, dd  $J$  8.2, 4.1), 7.29 (1H, dd,  $J$  7.6, 6.7), 7.30 (1H, dd,  $J$  6.7, 1.3), 7.32-7.50 (9H, m), 7.77-7.85 (6H, dddd,  $J$  11.8 ( $J_{\text{P-H}}$ ), 8.2, 2.1, 1.3), 7.93 (1H, dd,  $J$  8.2, 1.7), 8.18 (1H, dd,  $J$  4.1, 1.7);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.61, 120.20 (d,  $J$  20.3), 121.08, 128.24, 128.90 (d,  $J$  14.5), 129.74, 131.70, 132.73 (d,  $J$  9.7), 136.20, 142.20 (d,  $J$  9.4), 145.51;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.96; MS  $m/z$  (rel. intensity) 405 ( $\text{M}^++1$ ), 404 ( $\text{M}^+$ ), 328, 262, 259, 183, 173, 144; IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1460 (P-Ph), 750, 720, 691 (phenyl); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{P}$ : C, 80.18; H, 5.23; N, 6.93. Found : C, 80.05; H 5.33, ;N 6.78.

○8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とアリアルアルデヒド類の反応

1) フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45) 276 mg (0.68 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.071 ml (0.68 mmol) を加えた。溶媒としてキシレン 6.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1) で単離・精製したところ、収量 115 mg、収率 73%で黄白色針状晶(47a)を得た。

2) ルイス酸触媒を用いた反応 : フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45) 202 mg (0.5 mmol) と、ベンズアルデヒド 0.052 ml (0.5 mmol)、さらにルイス酸触媒として酢酸パラジウム 5.6 mg (5 mol%) を加えた。



溶媒としてキシレン 5.0 ml を入れ、脱気し、減圧下 125 °C のオイルバスで 200 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1～1：1）で単離・精製したところ、収量 39.4 mg、収率 34% で黄白色針状晶(47a)を、8-アミノキノリン(46)が 15%回収された。

47a : Pale yellow needles (from dichloromethane-hexane); mp 113.0–114.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 (2H, dd, *J* 3.5, 2.3), 5.82 (1H, dt, *J* 10.0, 3.5), 6.61 (1H, dt, *J* 10.0, 2.3), 6.86 (1H, d, *J* 7.1), 7.08 (1H, dd, *J* 8.2, 7.1), 7.47 (1H, dd, *J* 7.4, 1.7), 7.48 (2H, dd, *J* 7.9, 7.4), 7.54 (1H, d, *J* 8.2), 7.87 (2H, dd, *J* 7.9, 1.4); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 47.76, 118.23, 119.72, 119.83, 122.65, 123.46, 128.41, 129.22, 130.09, 133.53, 140.81, 151.81; MS *m/z* (rel. intensity) 232 (M<sup>+</sup>), 231, 157, 128, 115, 108, 77; IR (KBr pellet) *v*<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 750, 721, 691 (phenyl); *Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: C, 82.73; H, 5.21; N, 12.06. Found : C, 82.64; H, 5.28; N, 12.21.

同様の実験操作で *p*-トルアルデヒド、*p*-シアノベンズアルデヒドとも反応を行った。

47b : Pale yellow needles (from dichloromethane-hexane); mp 153.0–155.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (3H, s), 5.34 (2H, dd, *J* 3.4, 2.3), 5.84 (1H, dt, *J* 9.9, 3.4), 6.64 (1H, dt, *J* 9.9, 2.3), 6.86 (1H, d, *J* 7.1), 7.09 (1H, dd, *J* 8.2, 7.1), 7.31 (2H, d, *J* 8.1), 7.54 (1H, d, *J* 8.2), 7.80 (2H, d, *J* 8.1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 21.82, 47.82, 118.06, 119.62, 119.78, 122.65, 123.31, 123.94, 127.93, 128.30, 133.56, 140.26, 140.88, 152.01; MS *m/z* (rel. intensity) 246 (M<sup>+</sup>); *Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: C, 82.90; H, 5.73; N, 11.37. Found : C, 82.78; H, 5.64; N, 11.54.

47c : Pale yellow needles (from dichloromethane-hexane); mp 173.0–174.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (2H, dd, *J* 3.5, 2.3), 5.89 (1H, dt, *J* 10.0, 3.5), 6.69 (1H, dt, *J* 10.0, 2.3), 6.93 (1H, d, *J* 7.1), 7.15 (1H, dd, *J* 8.3, 7.1), 7.57 (1H, d, *J* 8.3), 7.81 (2H, dd, *J* 8.6, 1.8), 8.07 (2H, dd, *J* 8.6, 1.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 48.07, 113.46, 118.72, 119.08, 119.91, 120.20, 122.42, 124.02, 128.73, 132.99, 133.74, 135.04, 140.92, 149.41; MS *m/z* (rel. intensity) 257 (M<sup>+</sup>), 256, 128, 101; IR (KBr pellet) *v*<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 2224 (CN); *Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: C, 79.36; H, 4.31; N, 16.33. Found : C, 79.26; H, 4.33; N, 16.47.

#### ○8-ベンジリデンイミノキノリンの合成と反応

アルゴン雰囲気下、8-アミノキノリン(46)447.5 mg (3.1 mmol)、ベンズアルデヒド 0.32 ml (3.0 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 100 mg をドライベンゼン溶媒中、共沸

脱水を行いながら 27 時間還流攪拌した。溶媒を留去し、残渣を乾燥後、キシレンを 20 ml 加え脱気し、125°C で 200 時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 1.6 mg、収率 0.2% で黄白色針状晶(47a)を得た。

#### ○8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45)とアリアルイソシアナート類の反応

フレームドライをし、アルゴン置換した封管に 8-トリフェニルホスホイミノキノリン(45) 202 mg (0.50 mmol) と、フェニルイソシアナート 0.17 ml (1.5 mmol) を加えた。溶媒としてドライベンゼン 6.0 ml を入れ、80 °C のオイルバスで 24 時間加熱攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1~1：1）で単離・精製したところ、収量 59.3 mg、収率 33% で白色透明プリズム晶(49a)を、収量 7.9 mg、収率 6% で黄色針状晶(50a)を得た。

**49a** : Colorless prisms (from acetonitrile); mp 201.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.47 (1H, dd, *J* 10.1, 2.1), 6.78 (1H, dd, *J* 10.1, 2.1), 7.01 (1H, d, *J* 7.9), 7.02 (1H, t, *J* 2.1), 7.13 (1H, dd, *J* 8.0, 7.9), 7.35 (2H, br d, *J* 7.3), 7.42 (1H, tm, *J* 7.4), 7.48-7.51 (4H, m), 7.51 (1H, d, *J* 8.0), 7.52-7.57 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 65.28, 116.32, 117.78, 118.71, 120.50, 123.86, 127.20, 128.46, 129.00, 129.19, 130.08, 135.32, 136.87, 140.36, 148.20, 152.97; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1690 (C=O); *Anal.* Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: C, 75.81; H, 4.43; N, 15.38. Found : C, 76.02; H, 4.39; N, 15.13.

**50a** : Yellow prisms (from acetonitrile); mp 168.0-170.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (1H, d, *J* 9.4), 7.15 (1H, dt, *J* 7.4, 1.0), 7.42 (1H, dd, *J* 8.7, 7.4), 7.43-7.47 (2H, m), 7.70 (1H, dd, *J* 5.9, 2.4), 7.89 (2H, dd, *J* 8.7, 1.0), 7.97 (1H, d, *J* 9.4), 9.82 (1H, br s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 116.25, 119.48, 120.07, 120.13, 122.98, 124.08, 126.19, 129.71, 129.84, 138.23, 141.19, 141.33, 150.78, 161.70; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3268 (NH), 1679 (C=O), 1641 (C=N); *Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08. Found : C, 73.43; H, 4.18; N, 16.02.

同様の実験操作で *p*-トリルイソシアナートとの反応を行った。

**49b** : Colorless prisms (from acetonitrile); mp 206.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.46 (1H, dd, *J* 10.1, 2.0), 6.75 (1H, dd, *J* 10.1, 2.1), 6.95 (1H, dd, *J* 2.1, 2.0), 6.99 (1H, d, *J* 7.3), 7.11 (1H, dd, *J* 8.0, 7.3), 7.21 (2H, br d, *J* 7.9), 7.28 (2H, d, *J* 7.9), 7.30 (2H, d, *J* 8.3), 7.42 (2H, dd, *J* 8.3, 1.9), 7.48 (1H, d, *J* 8.0); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  21.59, 21.66, 65.25, 116.31, 117.97, 118.56, 120.41, 123.74, 127.03, 128.48, 128.70, 130.48, 130.69, 132.72, 134.21, 138.97, 139.09, 140.40, 148.48, 153.09; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1683 (C=O), 1657 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ : C, 76.51; H, 5.14; N, 14.28. Found : C, 76.73; H, 5.11; N, 14.02.

50b : Yellow prisms (from acetonitrile); mp 173.5-174.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J$  9.4), 7.24 (2H, d,  $J$  8.4), 7.38-7.46 (2H, m), 7.67 (1H, dd,  $J$  6.5, 1.7), 7.75 (2H, d,  $J$  8.4), 7.96 (1H, d,  $J$  9.4), 9.74 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.30, 116.22, 119.57, 119.85, 122.96, 126.15, 129.93, 130.21, 133.76, 135.69, 141.28, 141.34, 150.99, 161.69; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3264 (NH), 1675 (C=O), 1639 (C=N); *Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : C, 74.17; H, 4.76; N, 15.26. Found : C, 74.44; H, 4.68; N, 14.98.

#### X 線結晶構造解析

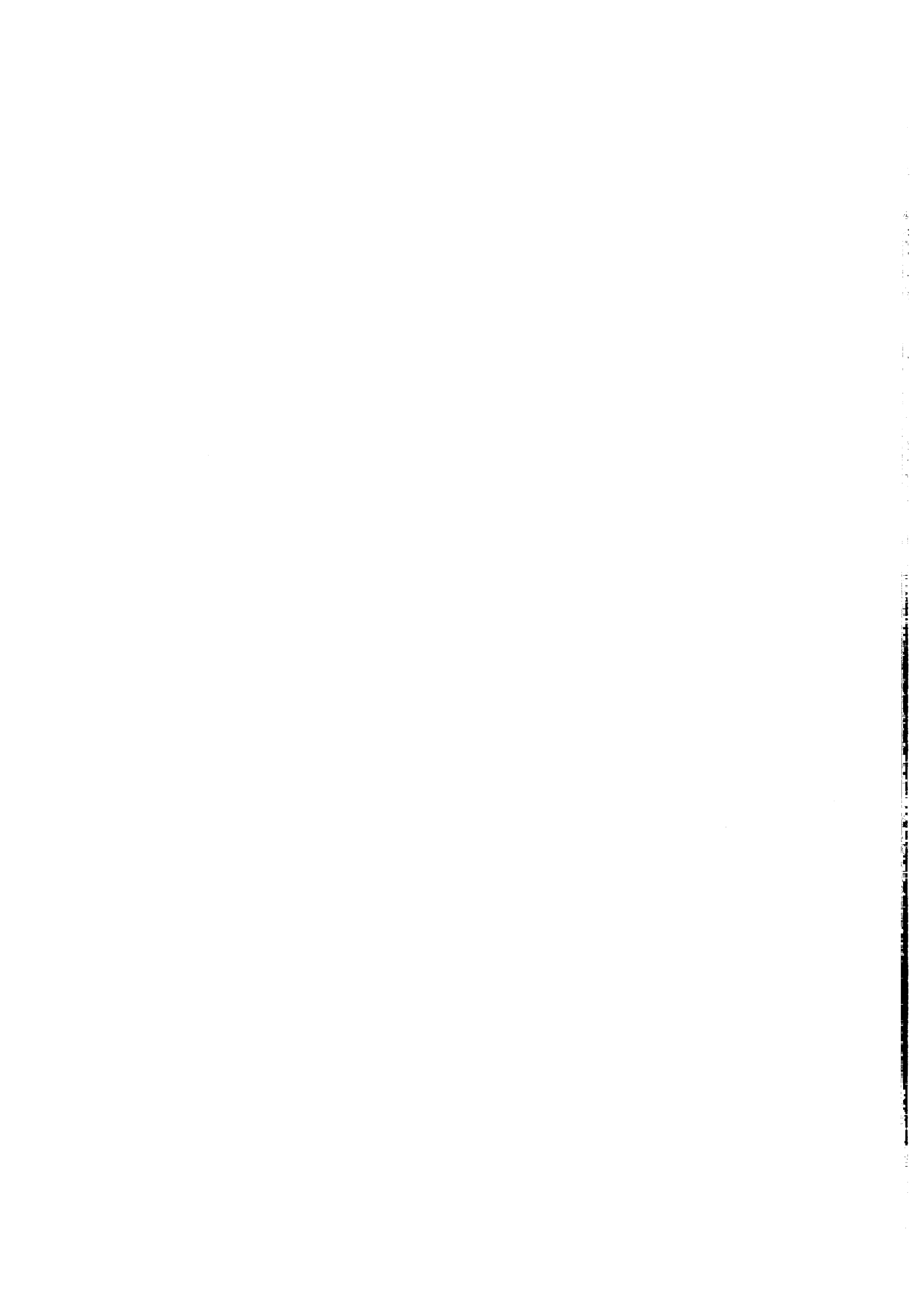
**Crystal data of 49a:** colorless prisms,  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ ,  $M = 364.41$ , monoclinic, space group  $\text{P}2_1/\text{a}$ ,  $a=8.954(5)$  Å,  $b=18.485(7)$  Å,  $c=10.968(4)$  Å,  $\beta=93.91(3)^\circ$ ,  $V=1811.1(12)$  Å<sup>3</sup>,  $Z=4$ ,  $D_{\text{calc}}=1.336$  g/cm<sup>3</sup>, crystal dimension  $0.64 \times 0.42 \times 0.16$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 4459 reflections (4363 unique) were collected using  $\omega$ - $2\theta$  scan technique with  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92)<sup>12)</sup>, and refined a full-matrix least squares methods with 269 variables and 1447 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.067$  and  $R_w = 0.051$ . All calculations were performed using the CrystalStructure<sup>13,14)</sup> crystallographic software package.

**Crystal data of 50a:** red prisms,  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ ,  $M = 261.28$ , monoclinic, space group  $\text{C}2/c$ ,  $a=17.9360(19)$  Å,  $b=7.0519(19)$  Å,  $c=19.555(2)$  Å,  $\beta=92.716(9)^\circ$ ,  $V=2470.6(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z=8$ ,  $D_{\text{calc}}=1.405$  g/cm<sup>3</sup>, crystal dimension  $0.58 \times 0.42 \times 0.08$  mm. Data were measured on a Rigaku AFC 5S radiation diffractometer with graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. Total 3001 reflections (2929 unique) were collected using  $\omega$ - $2\theta$  scan technique with  $2\theta$  range of  $55.0^\circ$ . The structure was solved by direct methods (SIR92)<sup>12)</sup>, and refined a full-matrix least squares methods with 192 variables and 1252 observed reflections [ $I > 2\sigma(I)$ ]. The final refinement converged to  $R = 0.0614$  and  $R_w = 0.0441$ . All calculations were performed using the CrystalStructure<sup>13,14)</sup> crystallographic software package.

## 参考文献

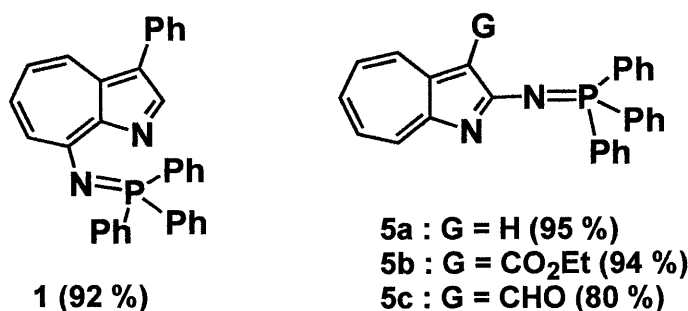
1. F. Dullweber, T. Wagner, R. Boer, and S. Weinbrebber, EP 2001-754; PCT Int. Appl., 2003, 53.
2. S. E. Webber, D. J. Skalitzky, J. G. Tikhe, R. A. Kumpf, J. Marakovits, and W. B. Estman, USP 99-152142; PCT Int. Appl., 2001, 236.
3. H. Mochizuki, K. Kato, I. Yamamoto, and K. Mizuguchi, JP 92-134189; PCT Int. Appl., 1993, 107.
4. H. Ibata, K. Nishijima, K. Kato, I. Yamamoto, E. Mochida, and K. Ohtomo, JP 89-1163190; Eur. Pat. Appl., 1991, 49.
5. N. Abe, K. Nagamatsu, K. Tahara, and H. Fujii, *Heterocycles*, 2004, 63, 809.
6. J. Boedeker, K. Courault, P. Koeckritz, and R. Radechia, *J. Prakt. Chem.*, 1983, 327, 463.
7. J. Boedeker, and P. Koeckritz, *Z. Chem.*, 1986, 26, 100.
8. J. Boedeker, A. Koeckritz, P. Koeckritz, and R. Radechia, *J. Prakt. Chem.*, 1985, 327, 723.
9. N. Abe, H. Fujii, K. Tahara, and M. Shiro, *Heterocycles*, 2001, 55(9), 1659-1652.
10. N. T. Tai, D. T. Nguyen, T. V. Tran, and A. Guagliard, *J. Appl. Cryst.*, 1964, 26, 243.
11. C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
12. A. Altomare, M. Cascarano, C. Giacovazzo, and A. Guagliaradi, *J. Appl. Cryst.*, 1994, 26, 343.
13. CrystalStructure 3.7.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku/MSK (2000-2005). 9009 New Trails Dr., The Woodlands TX 77381 USA.
14. CRYSTALS Issue 10: D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, and P. W. Betteridge, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK (1996).





## 第6章 総括

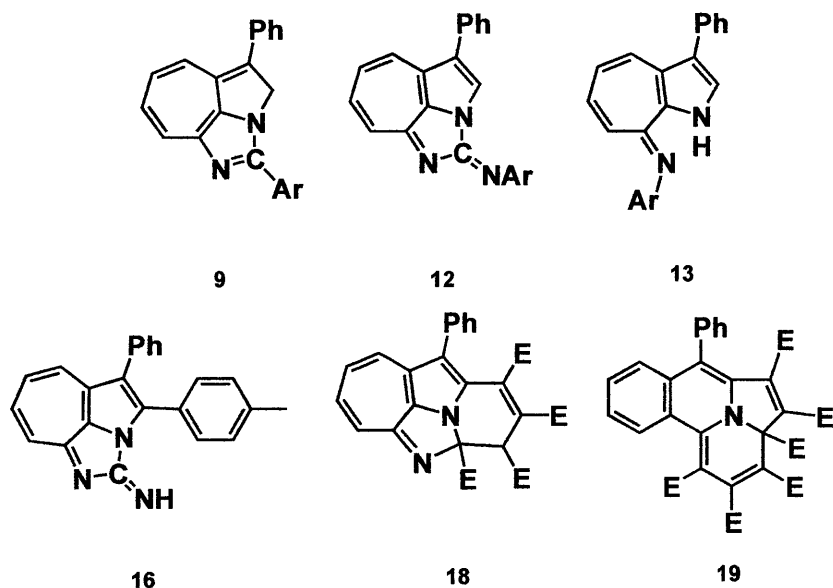
含窒素五員七員双環化合物である 1-アザアズレン類は特異な反応性を示し、機能性や薬理活性の面からも多くの研究が行われている。本研究では、アザアズレン系を含む複素環系に側鎖としてホスホイミノ基を導入することで、新たな反応性・物性を有する誘導体の合成に成功した。この化合物(1)は Tandem aza-Wittig 反応を行い新規な縮合複素環系の構築が可能となった。各章における要点を以下に示す。



第2章ではアミノ-1-アザアズレン類に Kirsanov 法、Appel 法を適用し、対応するホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体(3-フェニル-8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)、2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン類(5a-c))を定量的に合成することに成功した。2-ホスホイミノ-1-アザアズレン(5a)の構造について詳細な検討を行い、特に <sup>13</sup>C NMR スペクトルの解析から 8-ホスホイミノ-1-アザアズレン(1)と異なり、環窒素とイミノホスホランのリン原子との間に相互作用が認められないことが示された。

これらのホスホイミノ化合物はカルボニル基と aza-Wittig 反応を起こすことで、新規な縮合複素環系構築の為の前駆体に成りうることから、その反応性を検討した。

第3章では、8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)とアルデヒド類やヘテロクムレン類との反応を検討し、Tandem aza-Wittig 型生成物として Peri 縮合した 7-5-5 系三環性複素環合成に有用性を見出した。

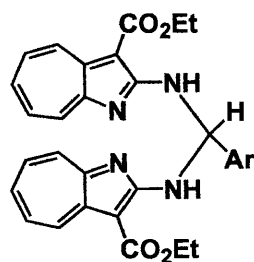


また化合物(13)の互変異性の検討について、Gaussian '03 を用いた分子軌道計算及び X 線結晶構造解析により 8-アミノ誘導体のイミノ型、アミノ型互変異性に及ぼす置換基効果を明らかにした。さらに *p*-トルエンスルホニルイソシアナートとの反応においては、*p*-トリル基が転位し、新たな炭素-炭素結合を生成した興味深い化合物(16)が得られた。

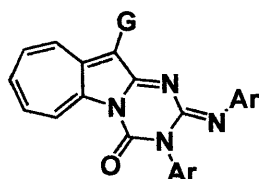
8-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン(1)と活性アセチレン類との反応では二種類の付加環化体(18, 19)の合成に成功した。

第 4 章では 2-トリフェニルホスホイミノ-1-アザアズレン類(5a-c)とアルデヒド類及びヘテロクムレン類との反応を検討した。アリールアルデヒド類との反応では縮合環化体は得られなかったが、Tandem aza-Wittig / nucleophilic addition 生成物として化合物(22)が得られた。アリールイソシアナートとの反応では Tandem aza-Wittig / heterocumulene-mediated cyclization が生起し、Cata 縮合をした新規縮合複素環(24)の構築に成功した。またこの反応において、アザアズレン上の 3 位置換基が反応に大きく影響することを見出し、さらに反応は温度に依存し、アブノーマル型 aza-Wittig 反応による特異な脱離が高温条件化で起こることを証明した。

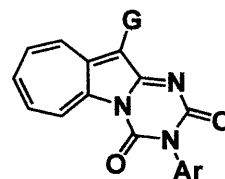




22

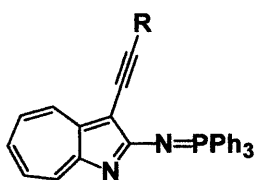
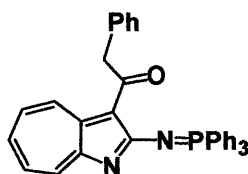


24

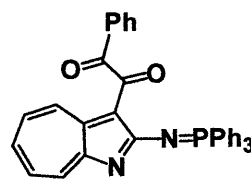


26

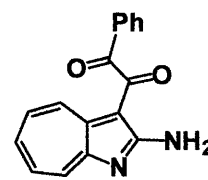
また、アザアズレンの 3 位にエチニル基を置換基として有するホスホイミノ化合物 (31a, 31b) の合成に成功した。得られたホスホイミノ化合物(31b)を等量の銅 (II) トリフラート存在下に還流攪拌することで、化合物(34, 35, 36)が得られた。化合物(35)については、酸素原子とリン原子との間に相互作用があることが示唆された。

31a : R = TMS  
31b : R = Ph

34

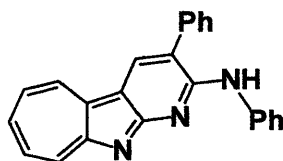


35



36

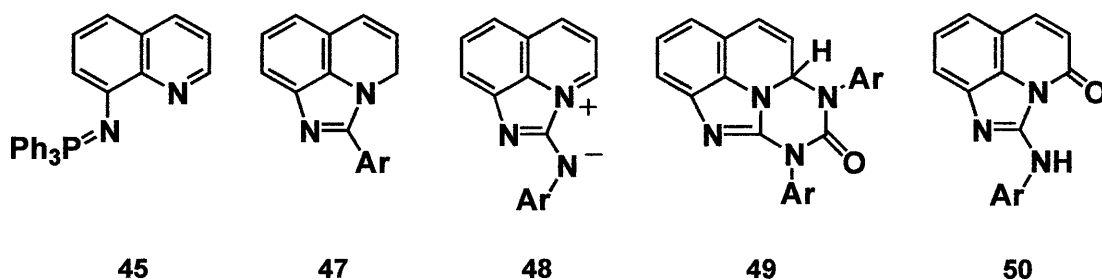
化合物(31)とフェニルイソシアナートと過酸化ベンゾイル存在下の反応では、7-5-6 系三環性縮合複素環として化合物(39)の合成に成功した。これにより Tandem aza-Wittig / radical cyclization が起こることが確認できた。



39

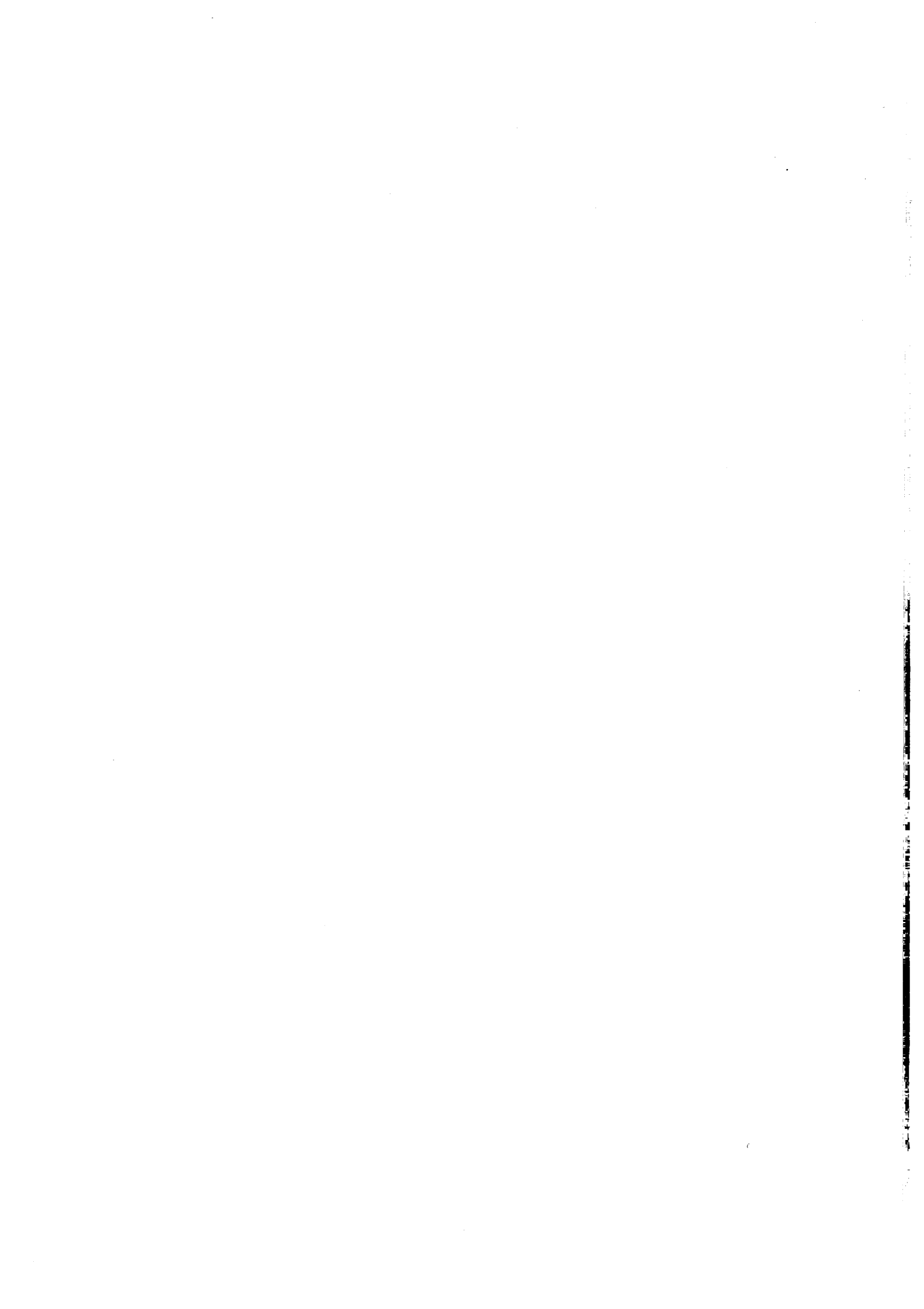
第 5 章ではホスホイミノキノリンの合成と反応に関する研究について行った。<sup>13</sup>C NMR スペクトルの解析及び分子軌道計算により、8-ホスホイミノキノリン誘導体(45)では窒素とリン原子との間に相互作用は認められず、ホスホイミノ基は 7 位の炭素側に配向していることが分かった。さらに 2 位の炭素の陽電荷が大きく、窒素の陰電荷が低いことから、この部位を巻き込んだ Tandem 型反応が期待され、アルデヒド類及びビソ

シアナート類との反応を検討した。アルデヒド類との反応では、ホスホイミノ-1-アザアズレン誘導体と酷似した反応を引き起こすことを見出し、その結果として薬理活性を持つ可能性のあるリード化合物として *4H*-imidazo[4,5-*ij*]quinoline 骨格を持った化合物 (47) の合成に成功した。イソシアナート類との反応では反応中間体として興味ある構造の双性イオン (48) が推測されたものの、高い反応性のため単離はできなかった。しかしこの反応において、2位の炭素が反応に関与した Tandem aza-Wittig 型反応が進行し二種類の新規縮合複素環 (49, 50) の合成に成功した。



本研究により、1-アザアズレン及びキノリン環の側鎖に、ホスホイミノ基を定量的かつ容易に導入することができた。このホスホイミノ化合物の Tandem aza-Wittig 型の環化反応及び付加環化反応により、他の方法では合成が困難な縮合複素環の合成に成功し、アザアズレン化学における新規な分野の開拓に貢献した。今後、得られた生成物の物性・生物活性の検討を行うことにより、この分野のさらなる発展が期待される。





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: Noritaka Abe, Kentaro Nagamatsu, Kenji Tahara, and Hiroyuki Fujii.

論文題目: Some Reactions of 3-Phenyl-8-triphenylphosphoimino-1-azaazulene.

学術雑誌名: HETEROCYCLES

巻、号、頁: 63 巻、4 号、809-818 頁

発行年月: 平成 16 年 4 月発行

(本文との関連: 第 3 章に関連)

- (2) 著者氏名: Kentaro Nagamatsu, Hiroyuki Fujii, Noritaka Abe, and Akikazu Kakehi.

論文題目: Reactions of 3-Phenyl-8-triphenylphosphoimino-1-azaazulene with Aryl Isocyanate, Aryl Isothiocyanate, and Carbon Disulfide.

学術雑誌名: HETEROCYCLES

巻、号、頁: 64 巻、291-303 頁

発行年月: 平成 16 年 12 月発行

(本文との関連: 第 3 章に関連)

- (3) 著者氏名: Kentaro Nagamatsu, Ai Serita, Jun-Han Zeng, Hiroyuki Fujii, Noritaka Abe, and Akikazu Kakehi.

論文題目: Reactions of 2-Triphenylphosphoimino-1-azaazulenes with Aryl Isocyanates and Aryl Isothiocyanates.

学術雑誌名: HETEROCYCLES

巻、号、頁: 67 巻、1 号、337-351 頁

発行年月: 平成 18 年 1 月発行

(本文との関連: 第 4 章に関連)

(4) 著者氏名: Kentaro Nagamatsu, Erina Akiyoshi, Hidenori Ito, Hiroyuki Fujii, Akikazu Kakehi, and Noritaka Abe.

論文題目: Reactions of 8-(Triphenylphosphoimino)quinoline with Aryl Aldehydes and Aryl Isocyanates: Formation of 2-Aryl-4*H*-imidazo [4,5,1-*ij*]quinolines and Related Systems.

学術雑誌名: HETEROCYCLES

巻、号、頁: 69 巻、167-178 頁

発行年月: 平成 18 年 12 月発行

(本文との関連: 第 5 章に関連)

#### 4. 参考論文

##### (a) 査読のある雑誌等

(1) 著者氏名: Hiroyuki Fujii, Izumi Kawano, Kaoru Iwafuji, Yoshiyuki Sawae, Kentaro Nagamatsu, and Noritaka Abe.

論文題目: Cycloaddition Reactions of 1-Aza- and 1,3-Diazaazulenium 1-Methylides.

学術雑誌名: HETEROCYCLES

巻、号、頁: 70 巻、207-221 頁

発行年月: 平成 18 年 12 月発行







## 謝辞

当研究室に配属されて以来六年の長きにわたり、広く深い実験技術・学術的御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、充実した大学生活を送ることができました。

本研究にあたり、化合物の X 線結晶構造解析を行って頂いた信州大学工学部 笥昭一 教授に御礼申し上げます。

研究上、御協力頂きました山口大学大学院理工学研究科 田原健児 修士、野津麗弥 修士、伊藤英紀 修士、山口大学理学部化学・地球科学科 Jun-Hau Zeng 学士、秋吉絵理奈 学士、芹田愛 学士に御礼申し上げます。また研究室配属以降、ともに研究・学業に勤しんだ皆様に御礼申し上げます。

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両親に、厚く御礼申し上げます。

