

3-ニトロ-2(1H)-キノロン類のDiels-Alder反応

藤田 礼子, 吉筋 稔晃, 若柳 聡太, 若松 秀章

Diels-Alder Reactions of 3-Nitro-2(1H)-quinolones

Reiko FUJITA, Toshiteru YOSHISUJI, Sota WAKAYANAGI, and Hideaki WAKAMATSU

(Received November 22, 2005)

Diels-Alder (DA) reactions of 3-nitro-2(1H)-quinolones with 1,3-butadiene derivatives gave the functionalized DA adducts and the phenanthridone derivatives under the atmosphere or high pressure conditions.

Key words — *N*-methyl-3,6,8-trinitro-2(1H)-quinolone; 3-nitro-2(1H)-quinolone; phenanthridone; Diels-Alder reaction; 1-methoxy-1,3-butadiene

さきに、我々は3位にエステル(COOMe)およびシアノ(CN)基などの電子吸引性基を有する*N*-methyl-2(1H)-quinolone類をジエノフィルとするDiels-Alder(DA)反応を行い、多官能基化されたDA付加体(部分還元されたphenanthridine誘導体)が高いし好収率で得られたことを報告した。¹⁻⁴⁾ 生理活性を有するphenanthridine誘導体が多く報告されているが、抗PARP活性(**A**)⁵⁻⁷⁾ または白血病細胞P388に対して活性(**B**)⁸⁾ を有する簡単な構造のphenanthridine誘導体や部分還元されたphenanthridine誘導体が大麻の成分(**C**)⁹⁾ として知られている(Chart 1)。我々は、ニトロ基の脱離能に着目し、3-nitro-2(1H)-quinolone類をジエノフィルとするDA反応を用いて、生理活性化合物(**A**, **B**)の効率的合成を試み報告した(Chart 1)。¹⁰⁾ 6 or/and 8位にニトロ基が存在する場合には2(1H)-quinoloneの環全体から電子を吸引し、3,4位の不飽和性を高めDA反応が進行し易くなると考えられる。また、ニトロ基は、アミノ基、ハロゲンやヒドロキシ基に変換可能であり、ベンゼン環にニトロ基が存在するDA付加体は生理活性化合物(**D**)¹¹⁾ などの合成中間体に成り得ることから、新たに6 or/and 8位にニトロ基を有する2(1H)-quinolone (**1b**, **c**)をジエノフィルとして用いた。ジエンとして1,3-butadieneと等価体である

butadienesulfone (**2a**)を用いた場合、新たに形成される環のオレフィンへの付加反応によりヒドロキシ基などの官能基の導入が可能であり、8,9位に置換基を有するphenanthridineアルカロイド¹²⁾ の中間体に成り得る。超高圧(HP:10 kbar)条件下のDA反応は、大気圧条件とは、異なった成績体を与えることがある。今回、3-nitro-2(1H)-quinolone誘導体 (**1a-d**)¹³⁻¹⁵⁾ の有用性を検討する目的で、ジエンとしてbutadienesulfone (**2a**), 2,3-dimethoxy-1,3-butadiene (**2b**)と1-acetoxy-1,3-butadiene (**2c**)を用いて大気圧と超高圧条件下のDA反応を試みたので報告する。

はじめに、butadienesulfone (**2a**)と3-nitro-2(1H)-quinolone (**1a**)¹³⁾, 3,6-dinitro-*N*-methyl-2(1H)-quinolone (**1b**)¹³⁾ とのDA反応を検討した(Chart 2)。大気圧条件下、**1a**と**2a**の*o*-xylene溶液を180℃で3日間加熱すると、*N*-methyl-6(5H)-phenanthridone (**3a**)^{10,16)} が痕跡量生成したのみであった。また、**1b**と**2a**の*o*-xylene溶液を、180℃で3日間加熱すると、*N*-methyl-2-nitro-6(5H)-phenanthridone (**3b**, 7%)¹⁰⁾, **3b**のジヒドロ体 (**4**, 2%)とDA付加体 (**5**, 3%)が生成した。さらに、2,3-dimethoxy-1,3-butadiene (**2b**)と*N*-methyl-3,6,8-trinitro-2(1H)-quinolone (**1c**)^{13,14)} のDA反応を大気圧条件下、180℃で3日間行うと、8,9-dimethoxy-6(5H)-phenanthridone (**3c**,

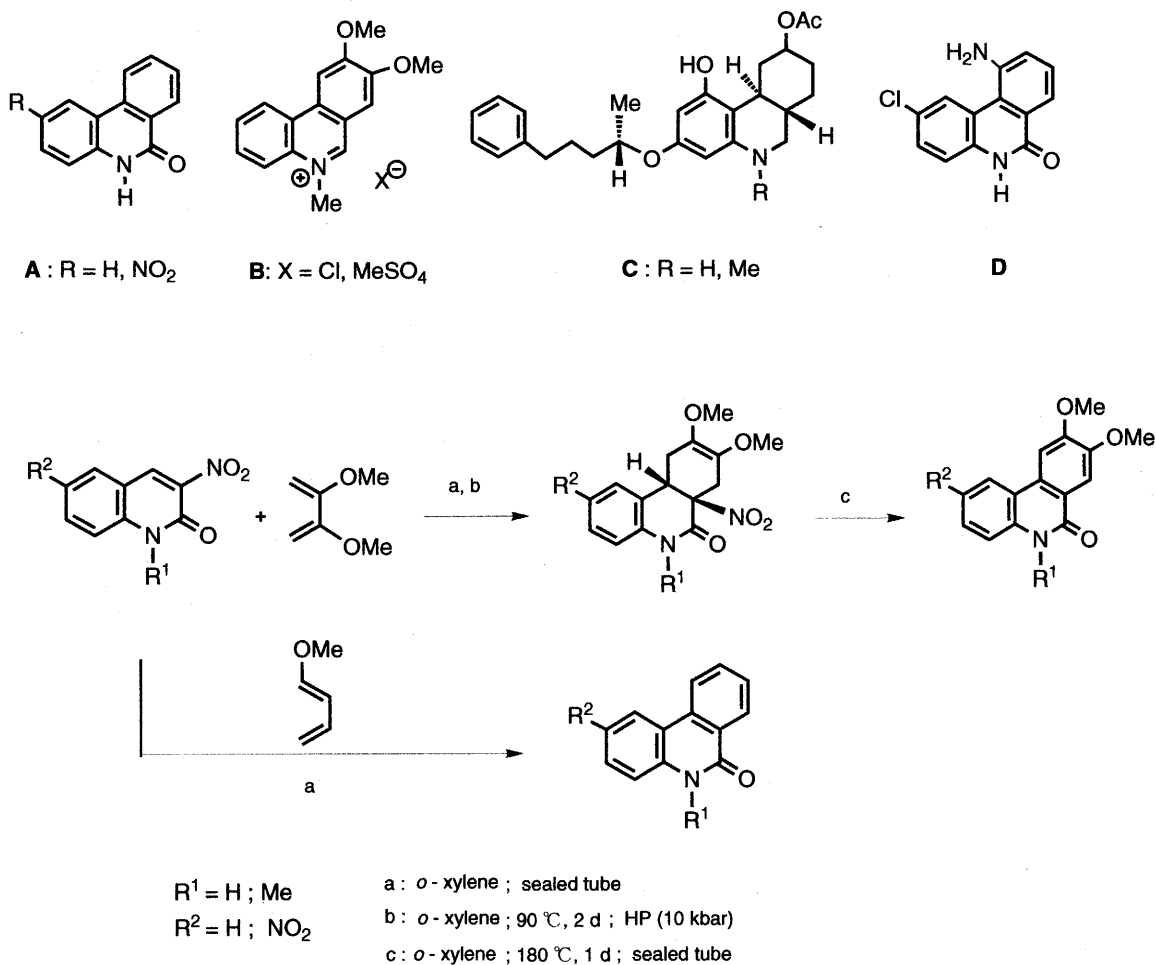


Chart 1

25%)と、DA付加体 (**6**, 7%)が生成した。超高压 (HP: 10 kbar) 条件下, **2b** と **1c** の DA 反応を 90 °C で 2 日間反応を行うと, DA 付加体 (**6**, 43%) のみが中程度の収率で生成した。つぎに, *N* 無置換 3-nitro-2(1*H*)-quinolone (**1d**) と 1-acetoxy-1,3-butadiene (**2c**) の大気圧条件下の DA 反応から, 6(5*H*)-phenanthridone (**3d**,^{10,17} 4%) と DA 付加体 (**7**, 6%) が低収率ながら生成した。

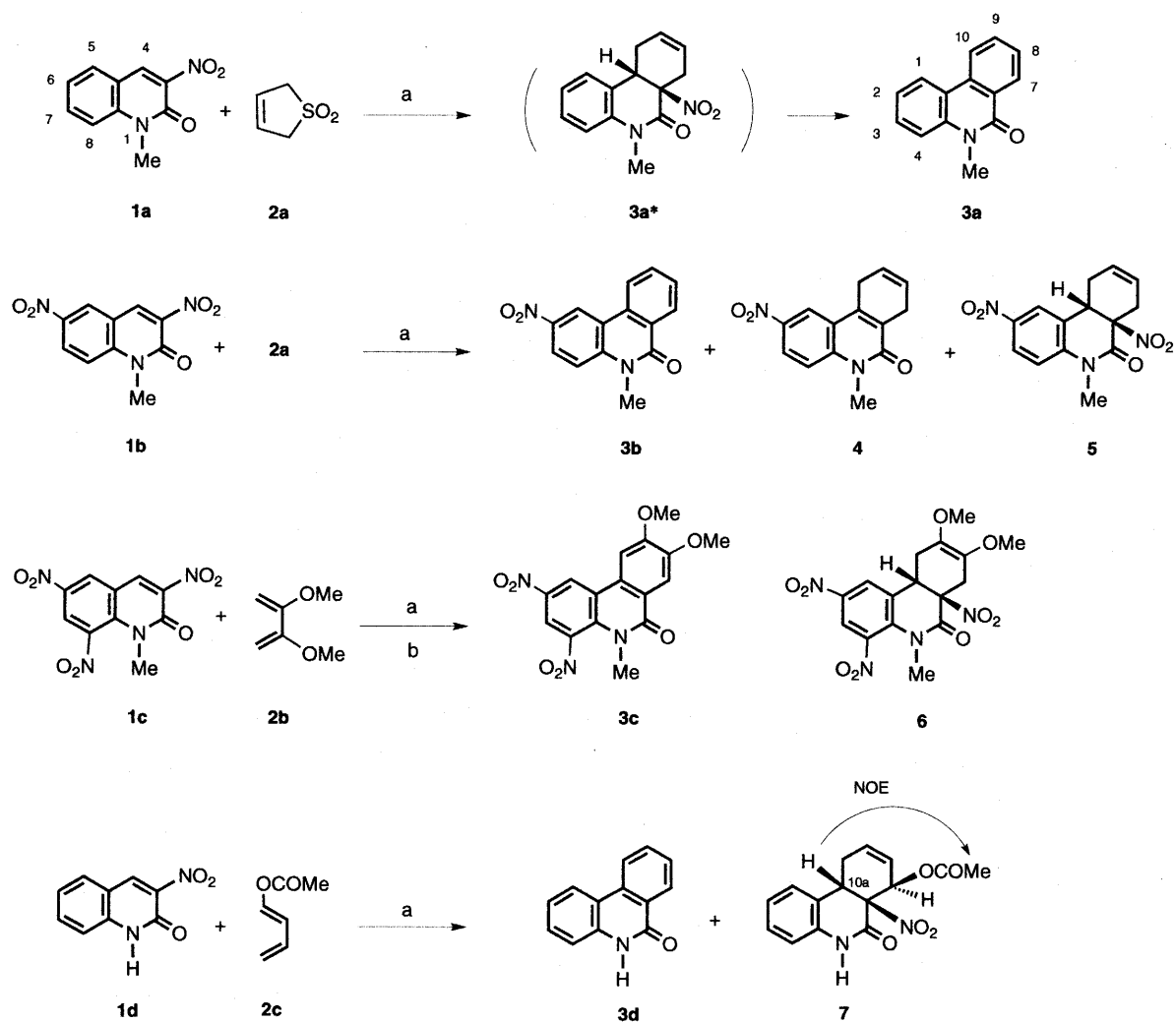
DA 付加体 (**7**) の 7 位アセトキシ基の立体化学をつぎのようにして決定した。核オーバーハウザー効果 (NOE) 差スペクトルにおいて, DA 付加体 (**7**) の核間 (10a) 水素と 7 位アセチル基のメチル水素間に相関が観測されたのに反して, 核

間 (10a) 水素と 7 位水素間には相関が認められなかったことから, 核間 (10a) 水素と 7 位アセトキシ基は, *cis* の関係にあると決定した。成績体 (**3a-d**) は, 各々対応する DA 付加体 (**3a***, **5**, **6**, **7**) から HNO₂ の脱離とそれに続く脱水素または脱酢酸を経由し芳香環化して生成したと考えられる。特に **3b** のジヒドロ体 (**4**) の存在は, 芳香環化が HNO₂ の脱離から開始することを示唆している。

ニトロ体 (**1a-d**) とジエン (**2a-c**) の反応では予想に反して収率が低く, 唯一超高压条件下で得られた **6** の 43% が中程度であった。超高压条件下では, 体積が減少する方向へ反応が優位に進

行するので、ニトロ基の脱離が起らずに付加体が生成したと考えられる。他方、大気圧下ではタール状物が生成するので、ニトロ基が2-3個存在することで脱離能が高められて脱離したニトロ基から生成する酸、さらにジエン(2a, c)から生成する酸により付加体が分解し収率が低下したものと推定される。

以上、3-nitro-2(1H)-quinolone (1a-d) と 1,3-butadiene (2a-c) のDA反応を大気圧または超高压下で行い、6(5H)-phenanthridone 誘導体および多官能基化されたDA付加体を低いし中程度の収率で得た。



a: sealed tube, *o*-xylene

b: high pressure, CH₂Cl₂

Chart 2

実験の部

融点は, Yanaco微量融点測定装置を用い, 全て未補正である. IR スペクトルは, PERKIN ELMER FT-IR 1725X, MS スペクトルは, JEOL JMS-DX303/JMA-DA 5000, 元素分析は, PERKIN ELMER 2400 CHN Elemental Analyzer を使用した. NMR スペクトルは, JNM-GSX 400 ($^1\text{H-NMR}$, 400 MHz; $^{13}\text{C-NMR}$, 100 MHz), JNM-EX 270 ($^1\text{H-NMR}$, 270 MHz; $^{13}\text{C-NMR}$, 67.8 MHz) で測定した. 化学シフトは, tetramethylsilane (Me_4Si) を内部標準として, Me_4Si からの ppm で示した. フラッシュカラムクロマトグラフィーは, 固定相として Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) を用いた.

1a と 2a の DA 反応

1a (0.204 g, 1 mmol) と **2a** (1.187 g, 10 mmol) の *o*-xylene (2 ml) 溶液を封管中, 180 °C で3日間加熱反応する. 冷後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から **3a** [1 mg, 0.5 %, mp > 300 °C (lit.¹⁶) mp > 300 °C] を得る.

1b と 2a の DA 反応

1b (0.249 g, 1 mmol) と **2a** (1.187 g, 10 mmol) の *o*-xylene (2 ml) 溶液を封管中, 180 °C で3日間

加熱反応する. 冷後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から 5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-5-methyl-*cis*-6a-nitro-6(5*H*)-phenanthridone (**5**; 8 mg, 3%), 第二流出部から **3b** [0.017 g, 7 %, 253 °C (mp 255-258 °C)¹⁰], 第三流出部から 7,7,10,10-tetrahydro-5-methyl-2-nitro-6(5*H*)-phenanthridone (**4**; 5 mg, 2%) を得る.

4: 淡黄色針状晶 (acetone), mp 250-255 °C (decomp). IR (KBr) cm^{-1} : 1683, 1642, 1602, 1345, 828. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27-3.33 (2H, m, CH_2), 3.55-3.60 (2H, m, CH_2), 3.80 (3H, s, NMe), 5.90-6.04 (2H, m, H-8,9), 7.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-4), 8.38 (1H, dd, $J = 2.7, 9.2$ Hz, H-3), 8.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-1). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 25.81, 26.50, 30.17, 114.69 (C2), 120.07, 120.26, 121.33, 124.17, 124.13, 128.12, 138.67, 142.58, 161.45. MS m/z : 256 (M^+), 255. HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 256.0848. Found: 256.0830.

5: 黄色針状晶 (acetone), mp 60 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1698, 1598, 1341, 841. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.19 (1H, m, H-10), 2.59-2.66 (1H, m, H-10), 2.85 (1H, ddd, $J = 2.2, 4.8, 16.0$ Hz, H-7), 3.54 (3H, s, NMe), 4.01 (1H, dd, $J = 6.6, 10.0$ Hz, H-10a), 3.98 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, H-10a), 5.69-5.80 (2H, m, H-8,9), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-4), 8.12 (1H,

Table 1. Diels-Alder Reactions of **1a-b** with **2a-c**

Entry	Quinolone	Diene	Temp. (°C)	Time (d)	Pressure (kbar)	Product	Yield (%)
1	1a	2a	180	3	Atmospheric	3a	trace
2	1b	2a	180	3	Atmospheric	3b 4 5	7 2 3
3	1c	2b	180	3	Atmospheric	3c 6	25 7
4	1c	2b	90	2	10	6	43
5	1d	2c	180	3	Atmospheric	3d 7	4 6

d, $J = 2.5$ Hz, H-1), 8.22 (1H, dd, $J = 2.5, 8.9$ Hz, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.12, 30.41, 31.17, 39.35, 89.92, 115.83, 123.31, 123.37, 123.39, 124.77, 126.97, 143.16, 143.53, 161.69. MS m/z : 303 (M^+), 257. HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$, 303.0855. Found: 303.0854.

1cと2bのDA反応

1c (0.232 g, 0.789 mmol) と **2b** (0.342 g, 3 mmol) の *o*-xylene (2 ml) 溶液を封管中, 180 °C で3日間加熱反応する. 冷後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラシユカラムクロマトグラフィー (acetone:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から 5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,4-*cis*-6a-trinitro-6(5H)-phenanthridone (**6**; 0.070 g, 25%), 第二流出部から 8,9-dimethoxy-5-methyl-2,4-dinitro-6(5H)-phenanthridone (**3c**; 0.023 g, 7%) を得る.

3c: 黄色針状晶 (acetone), mp 271-275 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1663, 1601, 1518, 1283, 829, 738. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.57 (3H, s, NMe), 4.08 (3H, s, OMe), 4.17 (3H, s, OMe), 7.58 (1H, s, H-10), 7.90 (1H, s, H-7), 8.67 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-1), 9.12 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 35.68, 56.57, 56.68, 103.05, 109.18, 119.71, 119.91, 120.77, 123.22, 125.90, 136.09, 139.75, 140.57, 152.05, 154.57, 161.49. MS m/z : 359 (M^+), 299. HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$, 359.0753. Found: 359.0727.

6: 淡黄色針状晶 (ether-hexane), mp 199-200 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1721, 1607, 1543, 1261, 736. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H, dd, $J = 10.2, 17.2$ Hz, H-10), 2.72 (1H, dd, $J = 7.0, 17.2$ Hz, H-10), 3.00 (1H, dd, $J = 3.0, 14.4$ Hz, H-7), 3.29 (3H, s, NMe), 3.46 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H-7), 3.64 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe), 4.15 (1H, ddd, $J = 3.0, 7.0, 10.2$ Hz, H-10a), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-1), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-1). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 28.57, 30.77, 35.13, 40.03, 58.03, 58.32, 88.78, 121.59, 125.72, 131.24, 133.55, 133.93, 137.72, 139.98, 142.97, 160.93. MS m/z : 408 (M^+), 362. HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9$,

408.0917. Found: 408.0942.

1cと2bの超高压条件下のDA反応

1c (0.052 g, 0.17 mmol) と **2b** (0.114 g, 1 mmol) の CH_2Cl_2 (4.5 ml) 溶液をテフロン製耐圧管中, 10 kbar, 90 °C で2日間加圧反応する. 冷後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラシユカラムクロマトグラフィー (acetone:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から **6** (0.030 g, 43%) を得る.

1dと2cのDA反応

1d (0.232 g, 0.789 mmol) と **2c** (0.342 g, 3 mmol) の DME (2 ml) 溶液を封管中, 180 °C で3日間加熱反応する. 冷後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラシユカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate:hexane = 1:1) で分離精製する. 第一流出部から *c*-7-acetoxy-5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-5-methyl-*cis*-6a-nitro-6(5H)-phenanthridone (**7**; 0.013 g, 6%), 第二流出部から **3d** [0.006 g, 4%, mp 288 °C (lit.¹⁷) mp 289 °C] を得る.

7: 黄色粉末晶 (acetone), mp 70 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3442, 1706, 1559, 1308, 1220, 763. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s, COMe), 2.17 (1H, m, H-10), 2.76 (1H, m, H-10), 4.08 (1H, ddd, $J = 3.8, 7.1, 7.1$ Hz, H-10a), 6.00 (1H, m, H-8), 6.10 (1H, m, H-9), 6.33 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H-7), 6.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-4), 7.12 (1H, dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, H-2), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 7.9$ Hz, H-3), 7.33 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1), 8.27 (1H, brs, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.7, 31.1, 35.2, 65.9, 90.5, 116.6, 123.0, 124.8, 125.9, 127.9, 128.5, 130.3, 133.3, 159.4, 169.1. MS m/z : 302 (M^+). HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, 302.0903. Found: 302.0901.

REFERENCES

- 1) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Matsuzaki H., Harigaya Y., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 407-412 (2001).
- 2) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Kabuto C.,

- Matsuzaki H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 893 – 899 (2001).
- 3) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Hongo H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 900 – 904 (2001).
- 4) Fujita R., Oikawa K., Yoshisuji T., Okuyama Y., Nakano H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 295 – 300 (2003).
- 5) Weltin D., Picard V., Aupeix K., Varn M., Oth D., Marchal J., Dufour P., Bischoff P., *Int. J. Immunopharmac.*, **17**, 265 – 271 (1995).
- 6) For biological properties of phenanthridine alkaloids, see: Okamoto T., Torii Y., Isogai Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1860 – 1864 (1968).
- 7) Ceriotti G. G., *Nature* (London) **213**, 595 – 596 (1967).
- 8) Zee-Cheng R. K.-Y., Yan S.-J., Cheng C. C., *J. Med. Chem.*, **21**, 199 – 203 (1978).
- 9) Howlett A. C., Johnson M. R., Melvin L. S., Milne G. M., *Molecular Pharmacology*, **33**, 297 – 302 (1987).
- 10) Fujita R., Wakayanagi S., Wakamatsu H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 209 – 212 (2006).
- 11) Li J.-H., Serdyuk L., Ferraris UD., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1687 – 1690 (2001).
- 12) Hoshino O., *The alkaloids*, ed. Brossi A., Academic Press, New York, 1998, Vol. 51, p. 323.1. Harayama T., Akamatsu H., Okamura K., Miyagoe T., Akiyama T., Abe H., Takeuchi Y., *J. Chem. Soc.*, **2001**, 523 – 528 (2001).
- 13) Kaneko C., *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 273 – 277 (1959).
- 14) Nishiwaki N., Tanaka A., Uchida M., Tohda Y., Ariga M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1377 – 1381 (1996).
- 15) Nishiwaki N., Tanaka C., Asahara M., Asaka N., Tohda Y., Ariga M., *Heterocycles*, **51**, 567 – 574 (1999).
- 16) Ames D. E., Opalko A., *Tetrahedron*, **40**, 1919 – 1925 (1984).
- 17) Rigby J. H., Laurent S., Ariga M., *J. Org. Chem.*, **63**, 6742 – 6744 (1998).