

N-ベンジル-3-ニトロ-2(1*H*)-キノロンの Diels-Alder 反応

藤田 礼子, 若柳 聡太, 若松 秀章

Diels-Alder Reaction of *N*-Benzyl-3-nitro-2(1*H*)-quinolone

Reiko FUJITA, Sota WAKAYANAGI and Hideaki WAKAMATSU

(Received November 22, 2004)

Diels-Alder (DA) reaction of *N*-benzyl-3-nitro-2(1*H*)-quinolone with 1,3-butadiene gave the phenanthridone under the atmosphere, and afforded DA adducts under the high pressure condition.

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

先きに、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(1*H*)-quinolone 類をジエノフィルとする Diels-Alder (DA) 反応を行い、phenanthridine 誘導体が好収率で得られたことを報告した (Chart 1).¹⁾ 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 (1a, b) または白血病細胞 P388 に対して活性 (2a, b) 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 (3a, b) として知られている (Chart 1).²⁻⁵⁾

そこで、ニトロ基の脱離能に着目し、3-nitro-2(1*H*)-quinolone をジエノフィルとする DA 反応を用いて、生理活性化合物 (1a) の効率的合成を試みた (Chart 2). 出発原料を 3-nitro-2(1*H*)-quinolone (4a)⁶⁾ にすると一工程で 1a の生成が可能であるが、*o*-xylene などの無極性溶媒に難溶である。一般に DA 反応が無極性溶媒中で容易に進行すること、また、4a (ケト型) には互変異性体 (エノール型) が存在するが、ジエノフィルとしては 4a が有効であることを考慮し、無極性溶媒に可溶である *N*-alkyl-3-nitro-2(1*H*)-quinolone (4b-d) をジエノフィルとして、1-methoxy-1,3-butadiene (5) との DA 反応から生

成する phenanthridine 誘導体 (6b-d) の脱保護がメチル基よりもベンジル基や MOM のほうが容易であると推定し、*N*-benzyl-と *N*-MOM-3-nitro-2(1*H*)-quinolone (4c, d) の DA 反応を検討した。

はじめに、出発原料 (4c, d) の合成を試みた。*N*-無置換体 (4a) と臭化ベンジル (7) の THF 溶液を炭酸セシウムを塩基として用い加熱還流すると、位置選択的に新規な *N*-benzyl-3-nitro-2(1*H*)-quinolone (4c) が 67% の収率で得られた (Chart 3).⁷⁾ さらに、4a と MOM-Br を 4a と 7 の反応と同条件で加熱還流したが、この場合には目的とする 4d を得ることができなかった。つぎに、4c と 5 の *o*-xylene 溶液を封管中、180 °C で 5 日間加熱すると、*N*-benzyl-6(5*H*)-phenanthridone (6c) が 49% の収率で生成した (Chart 3).⁸⁾ また、4c と 5 の CH₂Cl₂ 溶液を超高圧 (HP:10 kbar) 条件下、90 °C で 2 日間反応させると、核間に関して立体選択的に反応が進行した 2 種類の DA 付加体 (8 : 13% ; 9 : 31%) が得られた。従って、6c は DA 付加体 (8, 9) から HNO₂ の脱離とそれに続く脱メタノールを経由し芳香環化して生成したと考えられる。DA 付加体 (8, 9) のメトキシ基の立体化学はつぎのようにして決定した。すでに立体構造が決定し

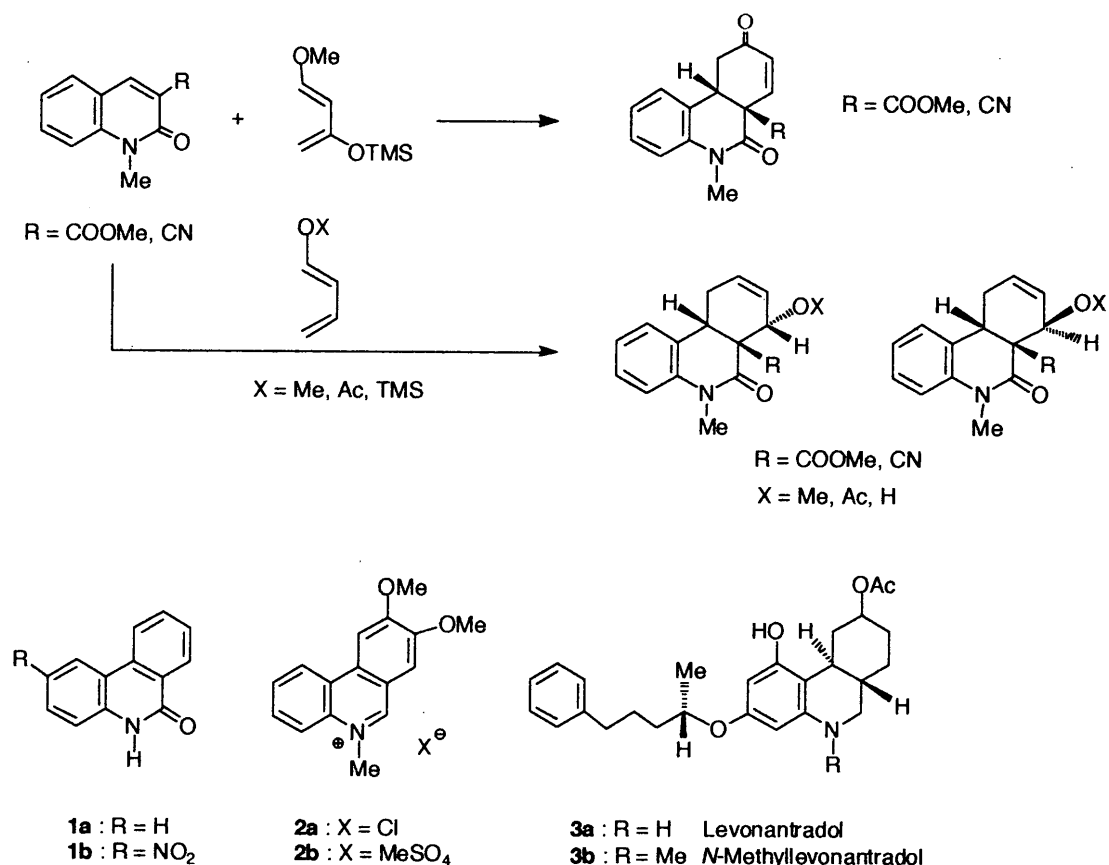


Chart 1

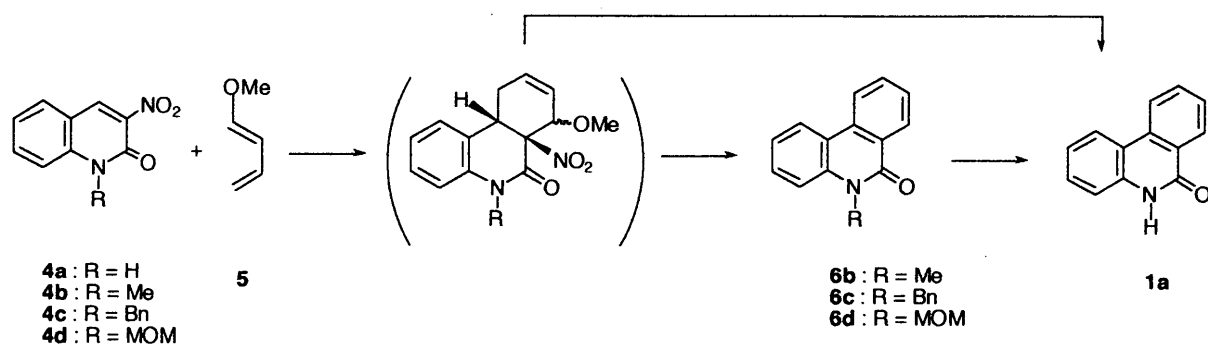


Chart 2

たDA付加体 (10)⁹⁾ を, 炭酸セシウム存在下 7 を用い *N*-ベンジル化を行うと 8 が 50 % の収率で得られたことから, DA付加体 (8) のメトキシ基は α 配位, DA付加体 (9) のメトキシ基は β 配位であると決定した。

ベンジル基の脱保護の最適条件 4c をモデルに検討した結果, 1) Raney-Ni (H₂), 室温で1または2日間; 2) Pd-C (H₂), 室温で15時間の反応では, いずれも 4c の回収に終わったが, Pd(OH)₂-C(H₂) と AcCl の EtOH の溶液を 40 °C で2日間加熱すると, 3,4 位の二重結合の還元をとも

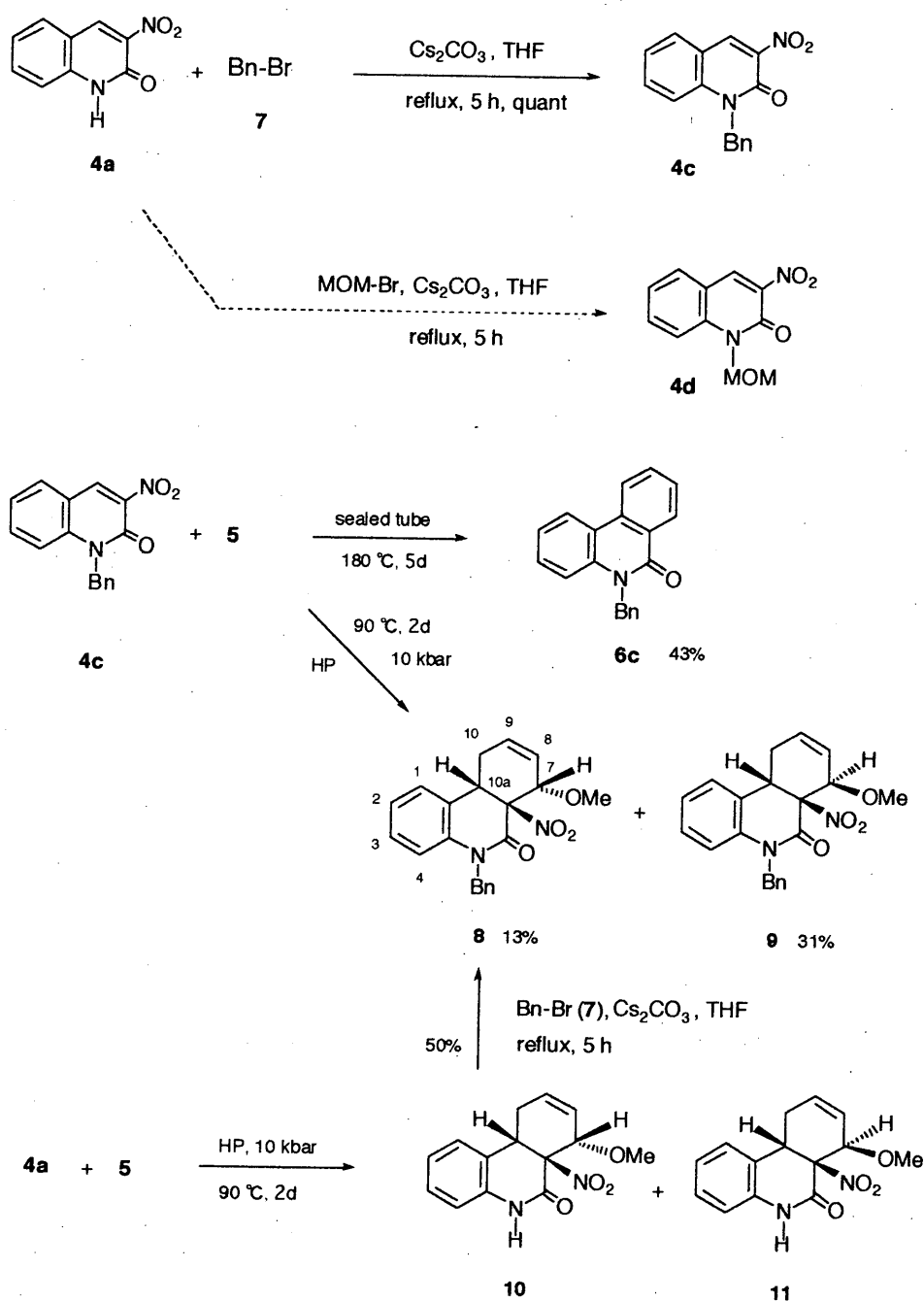


Chart 3

なっているが脱ベンジル化された **12** (53%) が得られた (Chart 4).¹⁰⁾ そこで, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を用いる条件を **6c** の脱ベンジル化に適用したが, **1c** の生成は認められず, 反応温度を 80°C に上昇させたが目的の **1c** を得ることはできなかった。

以上, *N*-benzyl-3-nitro-2(1H)-quinolone (**4c**) と 1-methoxy-1,3-butadiene (**5**) の DA 反応では, 大気圧下 *N*-benzyl-6(5H)-phenanthridone (**6c**) のみが, また超高圧下 2 種類の DA 付加体 (**8, 9**) が得られた。

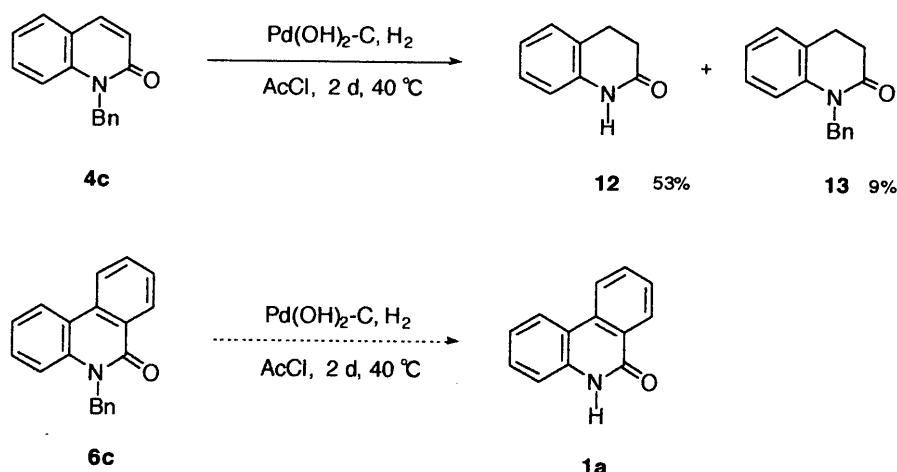


Chart 4

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 (^1H -NMR, 400 MHz; ^{13}C -NMR, 100 MHz), JNM-EX 270 (^1H -NMR, 270 MHz; ^{13}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.

4cの合成

窒素雰囲気下, Cs_2CO_3 (1.027 g, 3.15 mmol) の THF (6 ml) 懸濁液に, **4a** (0.20 g, 1.05 mmol) を加え 0°C に冷却しながら, 臭化ベンジル (**7**; 0.3991 g, 3.16 mmol) を滴下し, 5時間加熱還流する. 溶媒を減圧去し, 残留物に水 10 ml を加え, 酢酸エチルエステルで抽出後, 抽出液を飽和食塩水で洗浄する. 抽出液を無水 MgSO_4 で乾燥し, 溶媒を減圧去し, 残留物をフラッシュ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 **4c** (0.196 g, 67%)

を得る.

4c: 黄色板状晶 (CHCl_3), mp 162°C . IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1596, 1337, 763, 726. ^1H -NMR (CDCl_3): 5.61 (2H, s, CH_2), 7.24-7.40 (7H, m, aromatic-H), 7.64 (1H, ddd, $J = 1.5, 7.2, 9.7$ Hz, aromatic-H), 7.75 (1H, dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, aromatic-H), 8.58 (1H, s, 4-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 46.88, 115.54, 117.19, 123.70, 126.73 (C2), 126.93, 127.75, 128.96 (C2), 131.37, 134.50, 135.13, 137.22, 140.69, 154.50. LMS m/z : 280 (M^+), 157 (bp), 91. HRMS m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 280.0848. Found: 280.0821.

4cと5のDA反応

a) 4cと5の大気圧条件下のDA反応

4c (50 mg, 0.19 mmol) と **5** (79 mg, 0.95 mmol) の *o*-xylene (2 ml) 溶液を封管中, 180°C で5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 (ethyl acetate:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から **6c**⁸⁾ (mp $> 300^\circ\text{C}$, 26 mg, 49%) を得る.

b) 4cと5の超高压条件下のDA反応

4c (35 mg, 0.12 mmol) と **5** (52 mg, 0.62 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, 残留物をフラッシュカラムクロマ

トグラフィー (ethyl acetate:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から 5-benzyl-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-7 α -methoxy-*cis*-6a-nitro-5(6H)-phenanthridone (**8**, 6 mg, 13%) を得る. 第二流出部から 5-benzyl-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-7 β -methoxy-*cis*-6a-nitro-5(6H)-phenanthridone (**9**, 14 mg, 31%) を得る.

8: 黄色板状晶 (CHCl₃), mp 112 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 1676, 1603, 1382, 756. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (1H, ddd, *J* = 7.6, 10.7, 16.8 Hz, 10-H), 2.54 (1H, ddd, *J* = 3.3, 7.6, 16.8 Hz, 10-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 10a-H), 4.75 (1H, ddd, *J* = 2.3, 2.3, 4.6 Hz, 7-H), 5.07 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH₂), 5.37 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH₂), 5.34 (1H, ddd, *J* = 3.6, 5.9, 10.4 Hz, 9-H), 6.03 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.4, 10.4 Hz, 8-H), 6.97-7.05 (2H, m, aromatic-H), 7.14-7.18 (1H, m, aromatic-H), 7.20-8.58 (6H, m, aromatic-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 29.67, 40.84, 47.42, 59.22, 73.51, 92.78, 115.56, 116.33, 124.00, 124.53, 124.55, 126.76, 126.96 (C2), 128.69 (C2), 128.78, 131.36, 136.44, 137.22, 154.53. LMS *m/z*: 364 (M⁺), 286, 91 (bp). HRMS *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₄, 364.1423. Found: 364.1449.

9: 白色粉末晶 (CHCl₃), mp 142 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 1687, 1605, 1377, 761. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.03 (1H, dd, *J* = 11.0, 17.8 Hz, 10-H), 2.69 (1H, ddd, *J* = 5.2, 7.6, 17.8 Hz, 10-H), 3.45 (3H, s, OMe), 4.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 11.0 Hz, 10a-H), 4.80 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH₂), 4.92 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, 7-H), 5.50 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH₂), 5.92 (1H, ddd, *J* = 2.3, 4.6, 9.6 Hz, 9-H), 6.17 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.4, 9.6 Hz, 8-H), 6.92 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, aromatic-H), 7.05 (1H, dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, aromatic-H), 7.10 (1H, ddd, *J* = 1.6, 7.6, 7.6 Hz, aromatic-H), 7.10 (1H, ddd, *J* = 1.6, 7.6, 7.6 Hz, aromatic-H), 7.20 (1H, dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, aromatic-H), 7.26-7.38 (5H, m, aromatic-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 31.22, 34.29, 47.56, 58.18, 73.51, 91.30, 115.83, 124.08, 124.48, 126.47, 127.49, 127.88, 128.05, 128.18, 128.22, 128.65, 128.90, 136.12, 136.72, 159.67. LMS *m/z*: 364

(M⁺), 242 (bp), 91. HRMS *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₄, 364.1423. Found: 364.1433.

8の合成

窒素雰囲気下, Cs₂CO₃ (123 mg, 0.38 mmol) の THF (3 ml) 懸濁液に, **10** (15 mg, 0.054 mmol) を加え 0 °C に冷却しながら, 臭化ベンジル (**7**; 46 mg, 0.27 mmol) を滴下し, 5 時間加熱還流する. 溶媒を減圧去し, 残留物に水 (10 ml) を加え, 酢酸エチルエステルで抽出後, 抽出液を飽和食塩水で洗浄する. 抽出液を無水 MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を減圧去し, 残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate:hexane = 1:2) で分離精製する. 第一流出部から **8** (10 mg, 50%) を得る.

4cの脱ベンジル化反応

4c (30 mg, 0.21 mmol) と 20% Pd(OH)₂ (220 mg) の EtOH (2 ml) 懸濁溶液を氷冷しながら AcCl (0.8 ml, 15.2 mmol) を滴下し, 水素置換後 40 °C で加温しながら, 8 時間攪拌する. NaHCO₃ (84 mg) を加えて中和し, 濾過し, 濾液を減圧留去する. 残留物に水 5 ml と CHCl₃ を加え, CHCl₃ 層を分取し無水 MgSO₄ で乾燥する. 溶媒を減圧去し, 残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate:hexane = 1:3) で分離精製する. 第一流出部から **13**¹¹⁾ (mp 49.8-51.2 °C, 4 mg, 9%) を得る. 第二流出部から **12**¹⁰⁾ (mp 165-167 °C, 16 mg, 53%) を得る.

REFERENCES

- 1) Fujita R., Oikawa K., Yoshisuji T., Okuyama Y., Nakano H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 293-300 (2003).
- 2) Weltin D., Picard V., Aupeix K., Varin M., Oth D., Marchal J., Dufour P., Bischoff P., *Int. J. Immunopharmac*, **17**, 265-271 (1995).
- 3) Banasik M., Komura H., Shimoyama M., Ueda K., *J. Bio. Chem.*, **267**, 1569-1575 (1992).
- 4) Zee-Cheng R. K.-Y., Yan S.-J., Cheng C. C., *J. Med. Chem.*, **21**, 199-203 (1978).

-
- 5) Howlett A.C., Johnson M. R., Melvin L. S., Milne G. M., *Molecular Pharmacology*, **33**, 297-302 (1987).
6) Kaneko C., *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 273-277 (1959).
7) Fujita R, Hoshino M., Tomisawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, submitted.
8) Ostovic D., Roberts R. M. G., Kreevoy M. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7629-7631 (1983).
9) Fujita R., Wakayanagi S., Wakamatsu H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, submitted.
10) Hu W.-P., Tsai P.-C., Hsu M.-K., Wang J.-J., *J. Org. Chem.*, **69**, 3983-3985 (2004).
11) Wolfe J. P., Rennels R. A., Buchnald S. L., *Tetrahedron*, **52**, 7525-7546 (1996).