

# マイクロ波照射下熱電子環状反応を活用した イソキノリン合成と数種の含窒素天然物合成への応用

久米村鉄平、町支臣成、延廣順子、日比野俐

## **Synthesis of Isoquinolines based on the Microwave-Assisted Thermal Electrocyclic Reaction and its Application to the Nitrogen Containing Heterocyclic Natural Products**

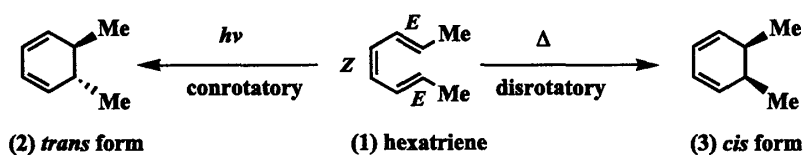
Teppey Kumemura, Tominari Choshi, Junko Nobuhiro,  
and Satoshi Hibino

### **ABSTRACT**

During the past two decades, the microwave-assisted synthetic reaction has attracted much attention because of the acceleration of organic reaction, such as the decreasing of the reaction time and/or the increasing of the reaction yield. In pericyclic reaction, the microwave irradiation has been used for Diels-Alder reaction and Claisen rearrangement. However, the application to the electrocyclic reaction has not been reported yet. We describe here the new synthetic method of the isoquinoline nucleus based on the microwave-assisted thermal electrocyclic reaction of 1-azahexatriene system involving the benzene double bond. Furthermore, we performed the total synthesis of TMC-120A and B (furoisoquinoline alkaloid), trispheridine (phenanthridine alkaloid), and scorpinone (2-azanthraquinone alkaloid) as its applications.

## 1. はじめに

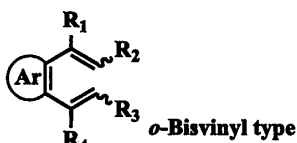
有機合成反応として理論的にも重要な位置を占める Woodward-Hoffmann 則<sup>1)</sup>は、福井ら<sup>2)</sup>のフロンティア電子理論をもとに体系化されたものであり、ペリ環状反応を見事なまでに説明可能にした規則である。そのペリ環状反応の1つである電子環状反応、なかでも 6p 電子系である共役ヘキサトリエン (1) は、光反応であれば同旋的に閉環しトランスのシクロヘキサジエン (2) を与え、熱反応の場合は逆旋的に閉環しシスのシクロヘキサジエン (3) を与える。このように熱、光といった反応条件を変えることで、容易に立体制御が可能であるため様々な研究がなされてきた。



Scheme 1

しかしながら、本反応はペリ環状反応の Diels-Alder 反応、シグマトロピー転位反応などと比較した場合、ヘキサトリエンが不安定であったことからその活用が格段に遅れていた。これに対して Hibino ら<sup>3)</sup>は芳香環あるいは複素芳香環の二重結合をヘキサトリエンに組み込めば、比較的安定で容易に共役ヘキサトリエンが分子設計できると考えた。更に、このトリエン系に脱離基あるいは酸化剤共存下で熱電子環状反応を行えば、シクロヘキサジエン形成後、直ちに芳香化が起り、様々な縮合複素芳香環構築に応用できると考えた。また、同様の共役ヘキサトリエン系の6個の炭素の内1個を窒素原子に置き換え、熱電子環状反応を行えば、キノリン、イソキノリンのようなピリジン環が縮環した化合物の合成に活用できると考えた。このような考えのもと、共役ヘキサトリエン、1-アザヘキサトリエン、2-アザヘキサトリエンあるいは3-アザヘキサトリエンに対する熱電子環状反応を標的化合物合成の鍵反応として利用し、様々な生理活性天然物の全合成を達成し、その成果を報告することで、本法の有用性を実証してきた (Scheme 2)。

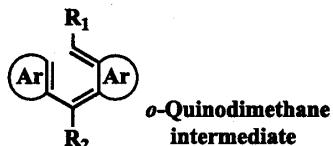
## Thermal Electrocyclic Reaction of Hexatriene System



Hyellazole, 6-Chlorohyellazole (Calbazoles)

(*C. C.*, 1980 and *J. O. C.*, 1981)

Deoxycarbazomycin B (*Heterocycles*, 1993)

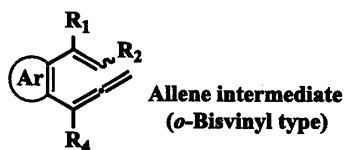


Ellipticine isosters (*J. O. C.*, 1982)

Benzo[*b*]naphtho[2,3-*d'*]thiophenes (*Heterocycles*, 1982)

Ellipticine and Olivacine (pyrido[4,3-*b*]carbazole)

(*J. O. C.*, 1981 and *J. H. C.*, 1990)



Hyellazole, Carazostatin (*T. L.*, 1996)

Oxazolocarbazoles (*Heterocycles*, 1996)

Carbazoquinocines B-F (*J. O. C.*, 1997)

Carbazomycin G (*Tetrahedron*, 2000)

Murrayaquinone A and Furostifoline

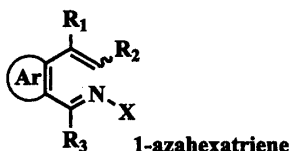
(*C. P. B.*, 1998 and 2001)

5-Methylindole-4,7-Quinones (*Heterocycles*, 2004)

Calothrixin B (*T. L.*, 2005 and *T. L.*, 2006)

Desprenyl carquinostatin A (*C. P. B.*, 2007)

## Thermal Electrocyclic Reaction of Azahexatriene System



$\gamma$ -Carboline (*J. O. C.*, 1984)

Nitramaline ( $\beta$ -Carboline) (*C. P. B.*, 1987)

Aaptamine (*J. C. S. P. 1.*, 1998)

Isoquinoline (*Heterocycles*, 1999)

Trp-P-1, Trp-P-2 ( $\gamma$ -Carboline) (*J. O. C.*, 1992)

Imidazo[4,5-*c*]pyridine (*Heterocycles*, 1995)

Imiquimod (imidazoquinoline) (*C. P. B.*, 1996)

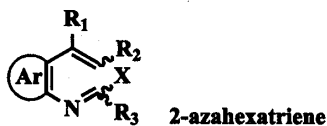
Isoquinolinequinone

(*C. P. B.*, 1996 and *Tetrahedron*, 2004)

Oxopropaline G

(*T. L.*, 1998 and *C. P. B.*, 2000 and 2003)

Pyridinindols (*Heterocycles*, 2000 and *J. O. C.*, 2001)



Quinolines (*Heterocycles*, 1987)

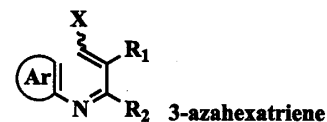
A $\alpha$ C, MeA $\alpha$ C ( $\alpha$ -carboline) (*C. P. B.*, 1991)

PhIP, DMIP (imidazo[4,5-*b*]pyridine) (*J. O. C.*, 1993)

Grossularines 1 and 2 (*Synlett*, 1995 and *J. O. C.*, 1995)

Imiquimod (Imidazoquinoline) (*C. P. B.*, 1996)

*cis*-Substitution (*Heterocycles*, 1995)



PhIP, DMIP (imidazo[4,5-*b*]pyridine) (*J. O. C.*, 1996)

pyrido[2,3-*b*]pyrimidine (deazapteridine)

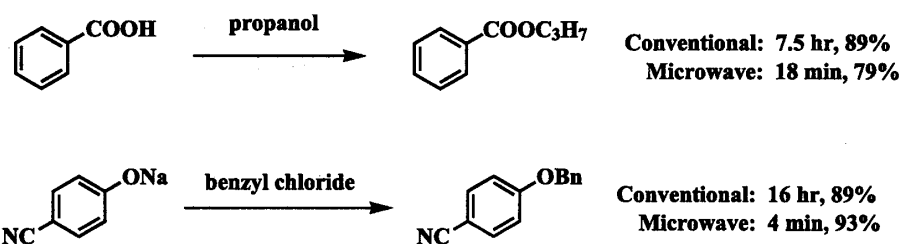
(*Heterocycles*, 2002)

Scheme 2

一方近年、一般家庭に普及している電子レンジに使用されているマイクロ波 (MW) を有機合成化学に取り入れた合成反応が多数報告されてきている。MW は、赤外線とラジオ波の間に位置しており、周波数にして 0.3 から 300 GHz に対応する電磁波であり、波長に換算すると 1 mm から 1 m に相当し、家庭用としては 2450 GHz の MW が用いられている。また、MW の化学は第二次大戦中のレーダー開発から始まっており、有機合成の分野においては、1986 年に R. Gedye<sup>4)</sup> と R. Giguere<sup>5)</sup> の 2 つのグループらの研究が始まりだと言われている (Scheme 3)。それ以来、複素環合成、ポリマー合成、有機金属触媒を用いる反応等、従来の反応に MW を活用しその有用性を示した論文が毎年数百件以上報告されている。<sup>6)</sup> このような MW 照射下の有機合

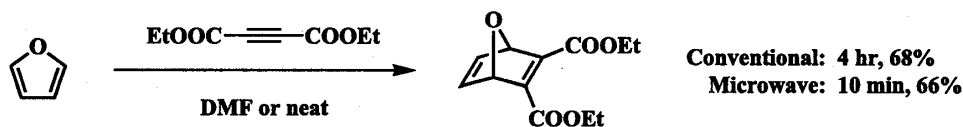
成反応の特徴は、反応速度の加速、収率の向上、あるいは無溶媒下でも進行することなど、反応系内を均一に加熱するため再現性が高い点などが挙げられる。その中で、ペリ環状反応への応用は、熱を利用する Diels-Alder 反応、Claisen 転位反応等への活用が当初から検討されてきた。R. Giguere は Diels-Alder 反応、Claisen 転位反応、および ene 反応などに MW を活用し、反応時間の短縮、あるいは収率の向上などその有用性を報告している。しかし、その1つである熱電子環状反応への応用例は、これまでに報告されていない。

**Gedye et. al.,**

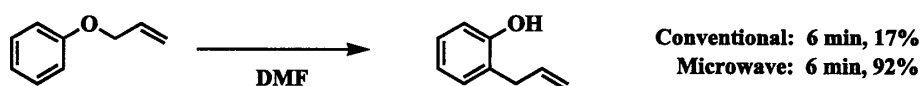


**R. Giguere et. al.,**

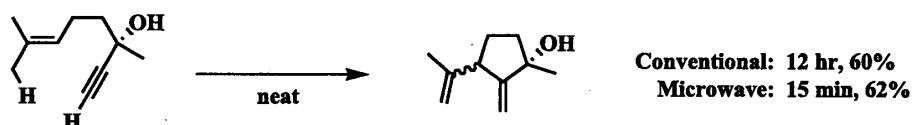
**Diels-Alder reaction**



**Claisen rearrangement**



**Ene reaction**

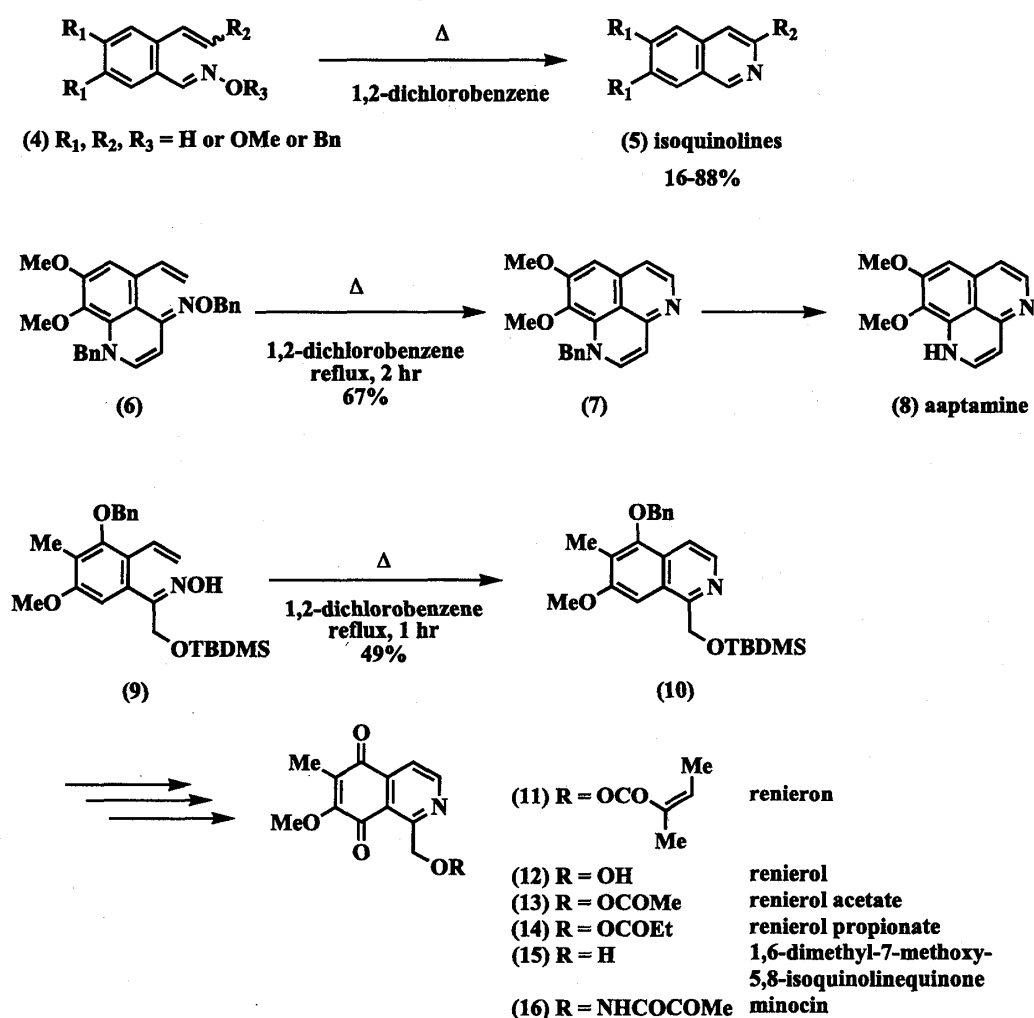


**Scheme 3**

今回、著者は1-アザヘキサトリエンに対する熱電子環状反応により構築できるイソキノリン骨格合成に新たに MW を利用し、有機合成の一手法として、MW 照射下熱電子環状反応を確立することを目的に研究を実施した。

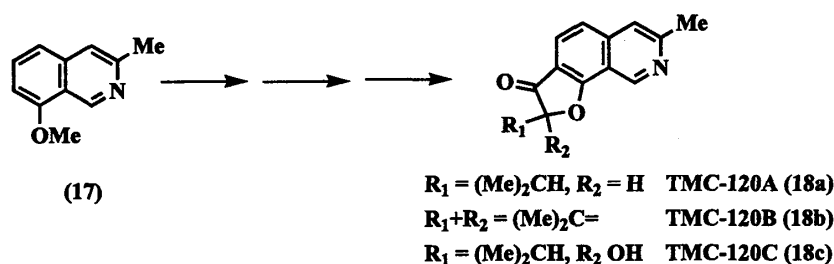
## 2. MW 照射下 1-アザヘキサトリエン系熱電子環状反応によるイソキノリン合成

当研究室では、芳香環あるいは複素芳香環の二重結合を組み込んだ共役ヘキサトリエン系および共役アザヘキサトリエン系を分子設計し、これらに対し熱電子環状反応を活用し、天然物を含む生物活性含窒素複素芳香環化合物の合成研究を推進している。これまでの研究成果の中で、共役1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応の活用により、イソキノリン (5) の一般的合成ルートを確立し報告<sup>7)</sup>している。また、その応用として  $\alpha$ -ブロッカー作用を有する aaptamine (8)<sup>8)</sup>、抗菌作用を有する renierol 群 (11-16)<sup>9)</sup>などの全合成に成功している (Scheme 4)。しかしながら、鍵反応である熱電子環状反応を利用したイソキノリン骨格構築は満足のいく収率ではなかった。そこで今回、熱電子環状反応を活用したイソキノリン骨格合成に、MW の影響を検討することとした。



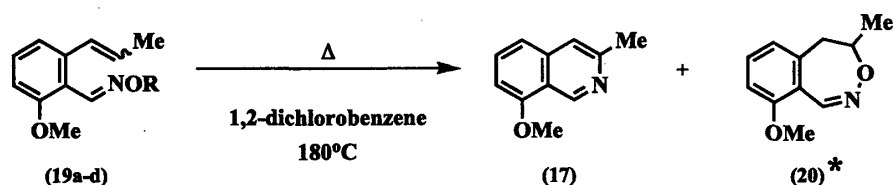
Scheme 4

すなわち、後述する TMC-120A-C (18a-c) の全合成を念頭に入れたイソキノリン体 (17) の合成検討を行うこととした (Scheme 5)。



Scheme 5

Table 1. Effect of Substituents on the Thermal Electrocyclic Reaction



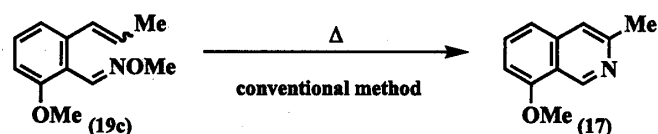
run	comps. No.	R	conformation of alkene		time (min)	yield (%)
			<i>cis</i>	<i>trans</i>		
1	19a	H	2	1	30	23 (61)*
2	19b	H	1	5.7	30	23 (61)*
3	19c	Me	2	1	30	41
4	19d	Me	1	5.7	30	41

Table 1 に示すように、鍵化合物であるイソキノリン体 (17) の合成に際し、*o*-アルケニルアルドオキシム (19a) を製し、まず従来当研究室で行っている 1,2-dichlorobenzene 中 180°C で環化反応を実施したところ、オキシム体 (19a) では 30 min で反応は完結したが、目的のイソキノリン体 (17) は収率 23% と低収率で得られるのみで、7員環のオキサゼピン体 (20) が収率 61% で副成した。これはオキシム体の水酸基がオレフィン部分に付加反応することで生成したものと考えられる。次に、環化成績体のイソキノリン体 (17) の収率向上を目的に反応基質のオレフィン部分のコンフォメーションが環化反応におよぼす影響について検討したところ、Run 1 (19a)、2 (19b) に示すように、いずれの場合も同様の結果が得られ、オレフィン部分のコンフォメーションは環化反応に影響していないことが分かった。続いて、オキサゼピン体 (20) の生成を制御する目的でオキシムエーテル体 (19c, 19d) を用い環化反応を行ったところ、オキサゼピン体 (20) の副成はなかったものの目的物のイソキノリン体 (17) の生成は若干の収率向上が見られるのみであった。なお、オキシムエーテル体 (19c, 19d) の場合もオレフィン部分のコンフォメーションは環化収率に影響しなかった (Run 3, 4)。以上より、副成するオキサゼピン体 (20) はオキシ

ムの水酸基が関与していることが明らかになった。

上記の結果をもとに簡便に合成できるオキシムエーテル体 (19c) を反応基質に設定し、まず従来の加熱方法での環化反応を検討した (Table 2)。溶媒効果を見る目的で、toluene、bromobenzene、DMF、1,2-dichlorobenzene を使用し、反応温度は 150°C と 180°C で環化反応を行った。その結果、4 種の溶媒いずれの場合も、外温 180°C での環化反応が、短時間で高収率であった。その中で、Run 8 の溶媒としては 1,2-dichlorobenzene が最も良い結果を与えた。

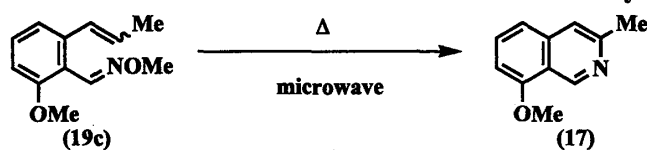
Table 2. Effect of Solvent on the Thermal Electrocyclic Reaction



run	solvent	temp (°C)	time (min)	yield (%) of isoquinoline
1	toluene	150	24 hr	36
2		180	12 hr	40
3	bromobenzene	150	60	41
4		180	45	45
5	DMF	150	60	35
6		180	45	46
7	1,2-dichlorobenze	150	60	42
8		180	30	54

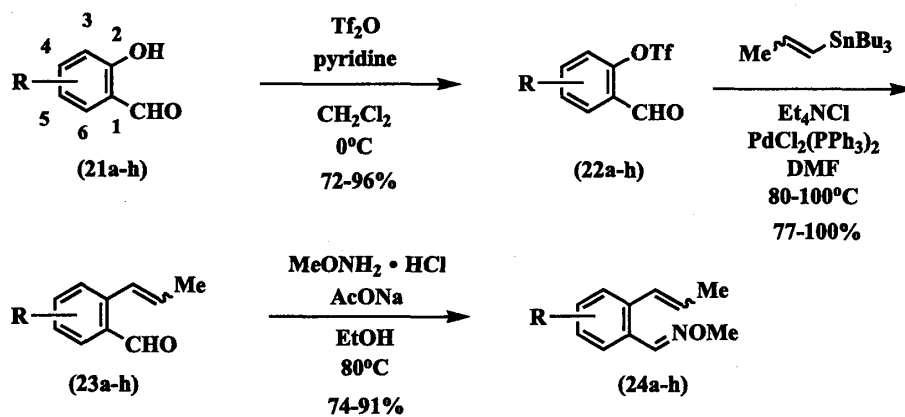
次に、同じ基質 (19c) に対して同様に 4 種の反応溶媒中で MW 照射下での環化反応を検討した (Table 3)。装置に CEM 社 Discover を用い、2450 MHz の MW 照射下、封管中で反応を行なった。従来の加熱方法で好結果を与えた 180°C で加熱したところ、4 種の溶媒いずれにおいても 10 min で反応は完結し良好な収率でイソキノリン体 (17) を与えた (Run 3, 6, 9, 12)。特に、Run 12 の溶媒に 1,2-dichlorobenzene を使用する条件で、71% と最も良好な収率でイソキノリン体 (17) を与えた。そこで、従来法で再度 180°C、10 min 環化反応を行ったが、予想通り反応は完結せず環化生成体のイソキノリン体 (17) (41%) と原料 (19c) (7%) が回収された。次に、MW 照射下 150°C、10 min で加熱したところ、いずれの溶媒の場合もイソキノリン体 (17) は生成しているが原料が回収された (Run 1, 4, 7, 10)。そのため、MW 照射下 150°C で、原料が消失するまで反応を行なったところ、いずれの場合も 180°C での環化反応より低収率であった (Run 2, 5, 8, 11)。この結果より、反応温度を低く設定すると反応が完結するのに要する時間が長くなり、原料あるいは生成物の分解などが収率低下に影響していると考えた。以上のように、MW 照射下での熱電子環状反応によるイソキノリン体 (17) 合成の検討を行った結果、1,2-dichlorobenzene 中 180°C という条件では従来法で反応時間 30 min、収率 54% であったが、同反応に MW を照射すると、反応時間が 10 min にまで短縮し、収率が 71% にまで改善した。よって、MW は、有力な合成補助効果を示すことが分かった。

Table 3. Effect of the Microwave on the Thermal Electrocyclic Reaction



run	solvent	temp (°C)	time (min)	yield (%) of isoquinoline	yield (%) of S. M	conventional method yield (%) (S. M. Recover)
1		150	10	25	61	
2	toluene	150	75	56	-	
3		180	10	59	-	0 (100)
4		150	10	44	9	
5	bromobenzene	150	20	51	-	
6		180	10	64	-	21 (31)
7		150	10	32	15	
8	DMF	150	20	51	-	
9		180	10	67	-	34 (21)
10		150	10	46	5	
11	1,2-dichlorobenze	150	15	48	-	
12		180	10	71	-	41 (7)
13		210	10	59	-	

続いて、MW照射下熱電子環化反応のイソキノリン合成への一般性を見ることを目的とした。まず、ベンゼン環上の置換基 R の効果を検討するため、Scheme 6 に示すようにその前駆体である 1-アザヘキサトリエン系アルドオキシム体の合成を行なった。すなわち OMe 基、NO<sub>2</sub> 基を有するサリチルアルデヒド体 (21a-h) を、*o*-トリフラート体 (22a-h) へと誘導後、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 触媒存在下プロペニルスズとの Stille 反応を行い、いずれの場合も高収率でプロペニル体 (22a-h) を合成できた。続いてそのプロペニル体 (23a-h) を EtOH 中、AcONa、NH<sub>2</sub>OMe · HCl 存在下加熱還流することで、環化前駆体である 8 種類の *o*-アルケニルアルドオキシム体 (24a-h) を合成した。

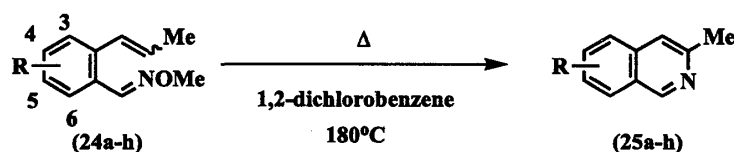


a: R=H, b: R=6-OMe, c: R=5-OMe, d: R=4-OMe, e: R=3-OMe  
f: R=6-NO<sub>2</sub>, g: R=5-NO<sub>2</sub>, h: R=3-NO<sub>2</sub>

Scheme 6



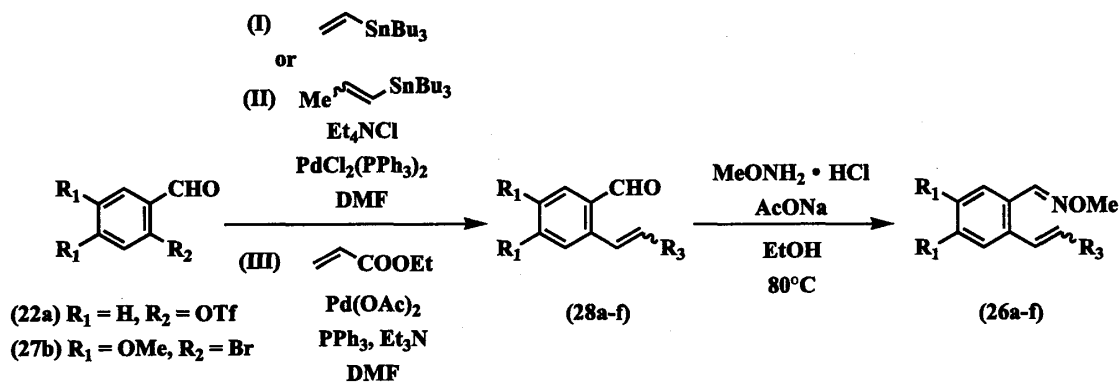
Table 4. Effect of the Microwave on the Thermal Electrocyclic Reaction



run	No.	R	conventional method		microwave assisted method	
			time (min)	yield (%)	time (min)	yield (%)
1	24a	H	210	28	90	32
2	24b	6-OMe	30	41	10	71
3	24c	5-OMe	300	45	180	50
4	24d	4-OMe	120	61	110	61
5	24e	3-OMe	30	42	10	49
6	24f	6-NO <sub>2</sub>	20	55	8	64
7	24g	5-NO <sub>2</sub>	30	56	20	65
8	24h	3-NO <sub>2</sub>	20	54	3	69

合成した1-アザヘキサトリエン系の *o*-アルケニルアルドオキシム体 (24a-h) に対し、Table 3 で最も好結果を与えた1,2-dichlorobenzene中180°Cでの熱電子環状反応を従来法とMW照射下で行った (Table 4)。Run 1の無置換化合物24aではMW照射により従来法に比べ反応時間が210 min から90 minまで短縮した。Run 2-5に示す電子供与基のOMe基を有する化合物 (24b-e) の場合、MW照射下での環化反応は従来法と比べて、反応時間の大幅な短縮がみられたが、Run 3-5においてはあまり収率の向上は見られなかった。しかし、Run 2では収率が54%から71%にまで向上した。次に、Run 6-8の電子吸引基のNO<sub>2</sub>基を有する化合物 (24f-h) では、一般に環化反応の反応性を低下させることが予想されたが、従来法でも反応時間は20-30 minと短時間で、いずれの場合も50%程度の中程度の収率でイソキノリン体 (25f-h) を得ることができた。一方、化合物 (24f-h) のMW照射下での環化反応は、ニトロ基の置換位置にかかわらず従来法と比べて反応時間が短縮され、10%程度の収率の向上がみられた (Run 6-8)。

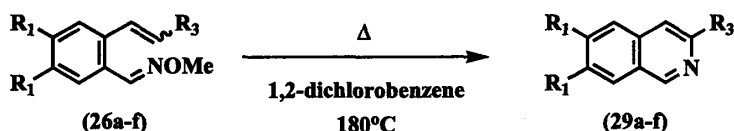
次に、MW照射下での熱電子環化反応へのオレフィン部分の置換基 R<sub>3</sub>の効果を検討する目的で、環化前駆体である1-アザヘキサトリエン系アルドオキシム体 (26a-f) の合成を行なった (Scheme 7)。すなわち、サリチルアルデヒド由来の *o*-トリフラート体 (22a)、あるいはベラトルムアルデヒド由来のプロモ体 (27) に対し、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>触媒存在下Stille反応を行いビニル体 (28a, 28b)、プロペニル体 (28c, 28d) を合成した。また、Pd(OAc)<sub>2</sub>存在下 ethyl acrylate との Heck 反応により、低収率ながらエステル体 (28e, 28f) を合成した。得られた *o*-アルケニルベンズアルデヒド体 (28a-f) を EtOH 中、AcONa、NH<sub>2</sub>OMe · HCl 存在下加熱還流することで、環化前駆体である *o*-アルケニルアルドオキシム体 (26a-f) を良好な収率で合成した。



Scheme 7

オレフィン部分に置換基をもたないもの、電子供与基としてメチル基、電子吸引基としてエトキシカルボニル基を導入した *o*-アルケニルアルドオキシム体 (26a-f) を合成できたので、1,2-dichlorobenzene 中 180°C で従来法と MW 照射下での環化反応を行った (Table 5)。Run 1-3 に示す無置換の化合物 (26a, 26c, 26e) の場合、MW 照射下での環化反応は従来法と比べて、収率の向上はあまり見られなかったが、反応時間の大幅な短縮がみられた。また、Run 4-6 に示す、ジメトキシ基を有する化合物 (26b, 26d, 26f) の場合においては、MW 照射により反応時間が大幅に短縮され、特に Run 5 の化合物 (26d) においては反応時間が 3 hr から 20 min に短縮され、収率も 52% から 90% に向上した。

Table 5. Effect of the Microwave on the Thermal Electrocyclic Reaction



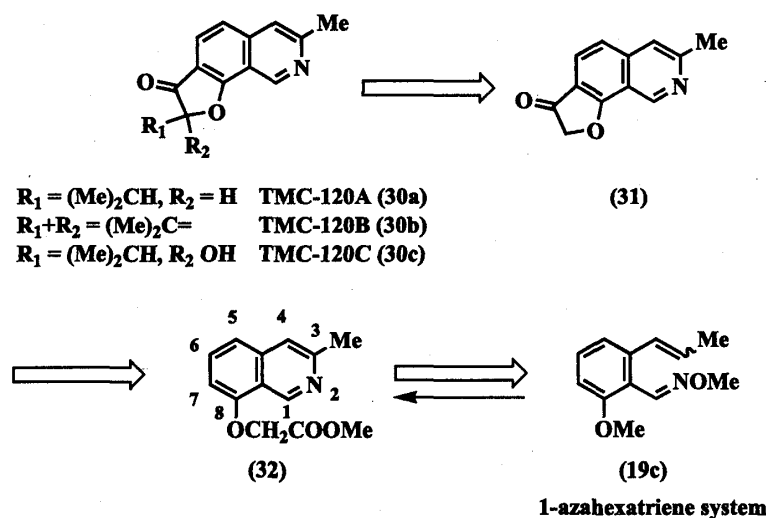
run	No.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	conventional method		microwave assisted method	
				time (hr)	yield (%)	time (hr)	yield (%)
1	26a	H	H	2	46	40 min	51
2	26c	H	Me	3.5	28	1.5	32
3	26e	H	COOEt	100	54	45	61
4	26b	OMe	H	4	67	70 min	68
5	26d	OMe	Me	3	52	20 min	90
6	26f	OMe	COOEt	30	54	4	69

今回、著者はMW照射下での熱電子環状反応を用いたイソキノリン合成の検討を行った。MW照射による環化反応は従来の加熱方法に比べ、収率、反応時間の著しい改善がみられる例もあり、全体的には反応時間の短縮が顕著に見られた。よって、MWは、有力な合成補助効果を示すことが分かった。また、今回合成したイソキノリン体のうち、数種類は新規化合物であり、特に、一連のニトロイソキノリン類はこれまでに合成例がなく、本手法を用いれば容易に合成で

き、望む位置に様々な置換基を有するイソキノリン体を合成することが可能であることが分かった。また、本手法を活用することでイソキノリン骨格を有する一連の天然物合成が行なえるものと考えた。

### 3. フロイソキノリン系アルカロイド TMC-120B の合成研究

TMC-120A (30a)、B (30b) および C (30c) は、1999 年高野ら<sup>10a,b)</sup>により、*Aspergillus ustus* から単離・構造決定されたフロイソキノリン系アルカロイドである (Scheme 8)。これら化合物群は、天然物として初めての furo[3,2-*h*]isoquinoline 構造を有するとともに、生物活性としてインターロイキン-5 の産生抑制作用をもつことが報告されている。しかし、これまでにこれら化合物群の合成は報告されていない。そこで著者はこれら天然物の構造と生物活性に興味を抱き、全合成研究を目的とした。合成計画として、まず天然物に共通の furo[3,2-*h*]isoquinoline 骨格の合成ルートの確立を目的として研究を開始した。合成経路の基本的な考え方として Scheme 8 に示すように、フロイソキノリン (31) のフラノン部分はイソキノリン体 (32) の 8 位酸素官能基を手がかりに構築することを考えた。そのイソキノリン骨格 (32) は、鍵化合物である 1-アザヘキサトリエン系の *o*-アルケニルアルドオキシム (19c) のマイクロ波 (MW) 照射下熱電子環状反応を活用し合成することとした (Scheme 8)。



Scheme 8

上述したが、8-メトキシイソキノリン (24a) は、1-アザヘキサトリエンのアルドオキシム体 (19c) より MW 照射下熱電子環状反応を用い 71% の収率で得た (Table 3)。このイソキノリン体 (24a) を HBr 処理により、エーテルの開裂を行い 8-ヒドロキシイソキノリン体 (33) へと変換した。続いて、8-ヒドロキシイソキノリン体 (33) に  $\text{BrCH}_2\text{COOMe}$  を反応させメチルエステル体 (32) とし、アルカリ加水分解を行ったがカルボン酸 (35) へ誘導できなかった (Scheme 9)。そこで、ベンジルエステル体 (34a)、*t*-ブチルエステル体 (34b)、アリルエステル体 (34c) などの酢酸エステ

ル誘導体を合成し、Table 6に示す条件によりカルボン酸 (35) への誘導を試みたが、構造不明物を与えるのみであった。この結果から本合成経路でのフラノン環構築を断念した。

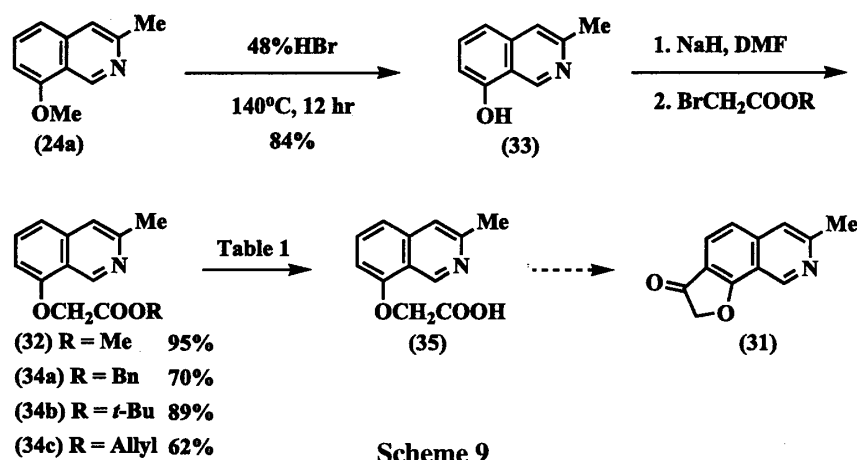
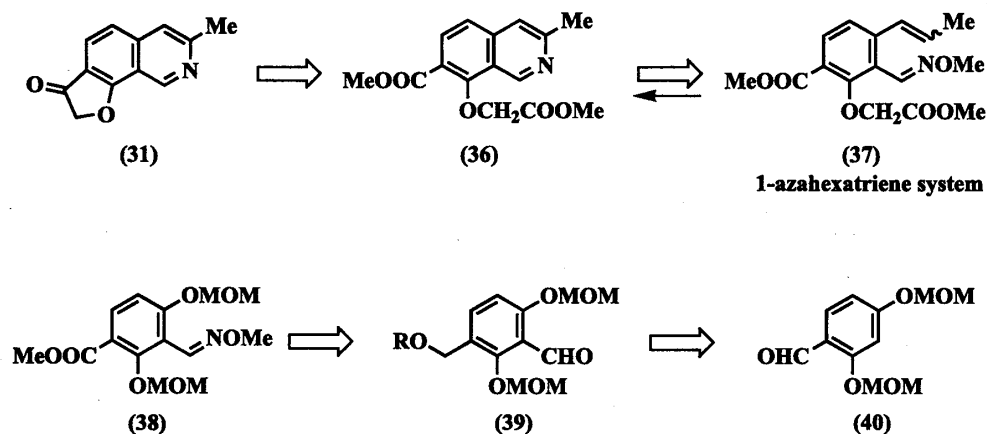


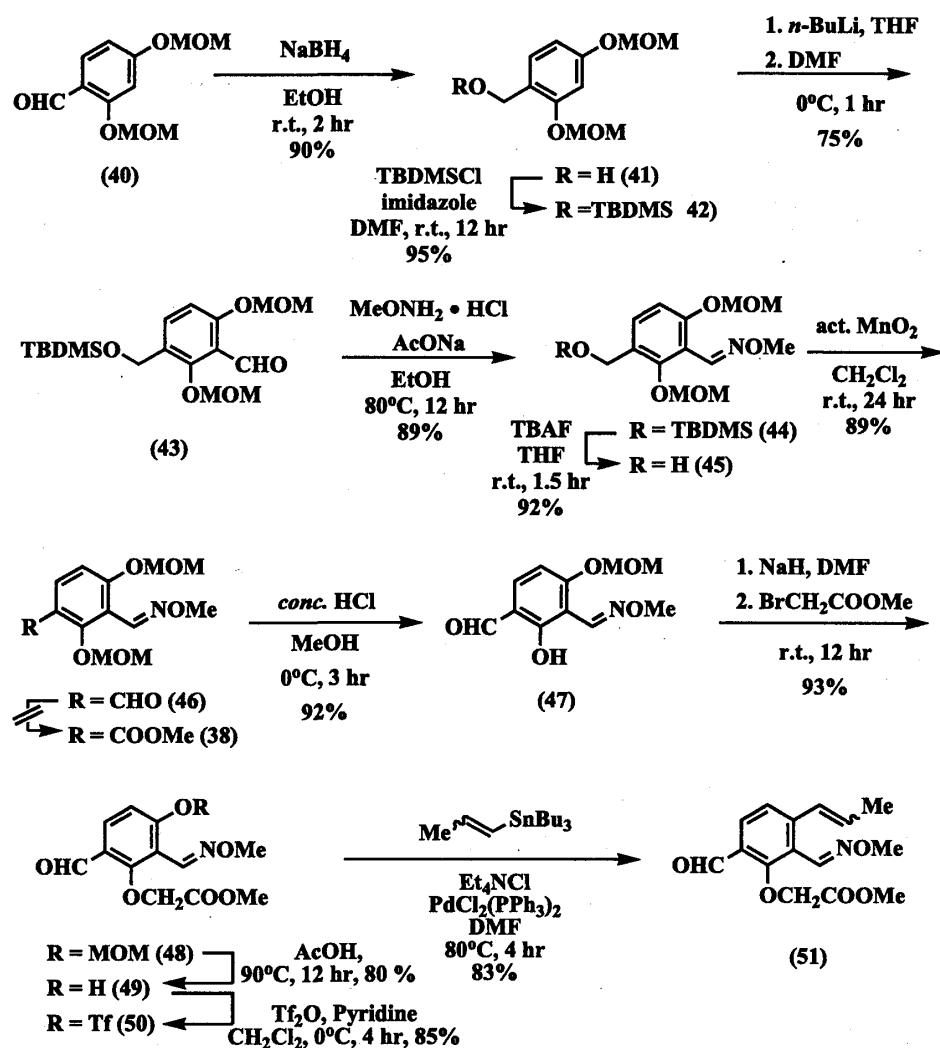
Table 6. Synthetic Approaches to the Furo[3,2-*h*]isoquinoline

run	comps. No.	R	conditions	yield (%)
1	32	Me	10%NaOH / 1,4-dioxane	0
2	34a	Bn	10%Pd-C / EtOH	0
3	34b	<i>t</i> -Bu	CF <sub>3</sub> COOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
4	34c	Allyl	Pd(OAc), PPh <sub>3</sub> / Me <sub>2</sub> CO	0

上記の方法では、イソキノリン骨格の合成ルートは確立できたが、分子内 Friedel-Crafts 反応を利用したフラノン環部分の構築はできなかった。そこで、新たなフラノン部分の構築ルートを検討することにした (Scheme 10)。まず、フロイソキノリン (31) のフラノン部分の合成検討可能な7,8位に置換基を有するイソキノリン誘導体 (36) の設計を新たに考えた。36の前駆体として、フラノン形成に必要な置換基を有し、かつ熱電子環状反応検討可能なオキシムエーテル (37) を考え、その合成に入手可能な原料2,4-ジメトキシメチルベンズアルデヒド (40)<sup>11a,b)</sup> から出発することとした。



出発原料のベンズアルデヒド体 (40) をNaBH<sub>4</sub>還元で付し、得られたベンジルアルコール体 (41) の水酸基をTBDMS基で保護した。次いで、*o*-リチエーションを利用して<sup>12)</sup>ホルミル基を導入しベンズアルデヒド体 (43) を得、MeONH<sub>2</sub>・HCl 処理することでオキシムエーテル体 (44) とした。44のTBDMS基をTBAFを用いて脱シリル化後、得られたヒドロキシメチル体 (45) をMnO<sub>2</sub>酸化によりベンズアルデヒド体 (46) を得た。この段階で、ベンズアルデヒド体 (46) のホルミル基をメチルエステル体 (38) へと変換しようとしたが多くの構造不明物を与えるのみであった。従って、この段階での変換は断念しイソキノリン骨格形成後に官能基変換をすることにした。ベンズアルデヒド体 (46) に対し、氷冷下MeOH中HCl処理しホルミル基の*o*-位のMOM基を高収率で選択的に除去し、フェノール体 (47) へと誘導できた。47をBrCH<sub>2</sub>COOMeを用いて酢酸エステル誘導体 (48) とした後、48を酢酸中加熱処理し、もう1つのMOM基を除去した。次に、49をTf<sub>2</sub>Oと反応させ*o*-トリフラート体 (50) とし、プロペニルスズとのStille反応に付し、1-アザヘキサトリエン系鍵化合物の*o*-アルケニルアルドオキシム体 (51) を合成した。



Scheme 11

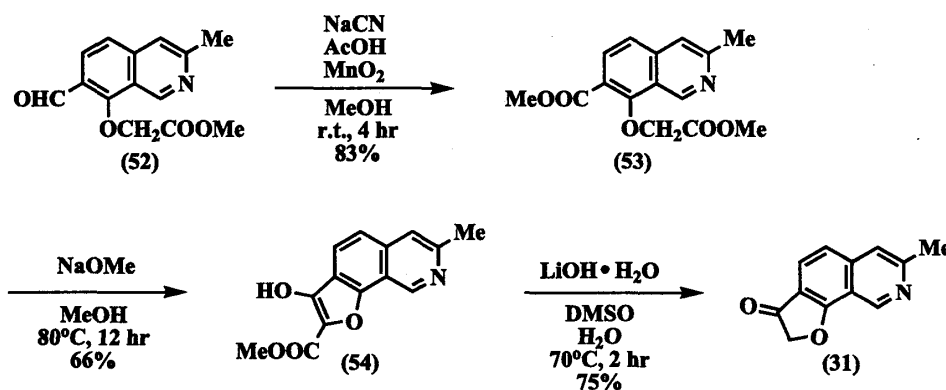
次に、Table 7に示すように、従来法とMW照射下での*o*-アルケニルアルドオキシム体 (51) に対する熱電子環状反応を検討した。先の実験で好結果を与えた、1,2-dichlorobenzene中での反応において、従来法で150℃、180℃で反応を行なったところ、180℃での環化反応において若干収率が良かった (Run 1, 2)。また、1,2-dichlorobenzene中でのMW照射下における反応を130℃、150℃、180℃で行なったところ、150℃での反応が最も良好な結果となった (Run 3, 4, 5)。さらに、MW照射下150℃、20 minの反応条件を用い、溶媒効果を検討する目的でDMF、2-methoxyethanol、bromobenzeneで反応を行なったが、1,2-dichlorobenzeneでの反応が最も良い結果となった。その結果、本基質 (51) におけるMW照射下での反応も、1,2-dichlorobenzene中での反応が最も良い結果を与え、従来法と比較してMW照射下では反応時間の若干の短縮が見られたが、収率面では同程度であった。

Table 7. Effect of the Microwave on the Thermal Electrocyclic Reaction

run	solvent	MW*	temp (°C)	time (min)	yield (%)
1	1,2-dichlorobenzene	without MW	150	30	41
2	1,2-dichlorobenzene	without MW	180	30	44
3	1,2-dichlorobenzene	with MW	130	30	30
4	1,2-dichlorobenzene	with MW	150	20	46
5	1,2-dichlorobenzene	with MW	180	10	45
6	DMF	with MW	150	20	37
7	2-methoxyethanol	with MW	150	20	25
8	bromobenzene	with MW	150	20	32

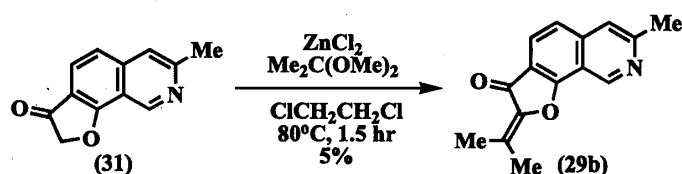
\* MW : microwave

続いて、得られたイソキノリン体 (52) の7位ホルミル基をCorey法<sup>13ab)</sup>により、メチルエステル (53) へと高収率で変換後、そのメチルエステル体 (53) に対し、塩基処理によりDieckmann反応を検討したところ、MeOH中NaOMe存在下80℃で加熱する条件でフランオン環形成が起こり、目的物54が得られた。次いで、LiOH処理によりエステルの加水分解を行う<sup>14)</sup>と一挙に脱炭酸が起こりフロイソキノリン体 (31) を合成することができた (Scheme 12)。



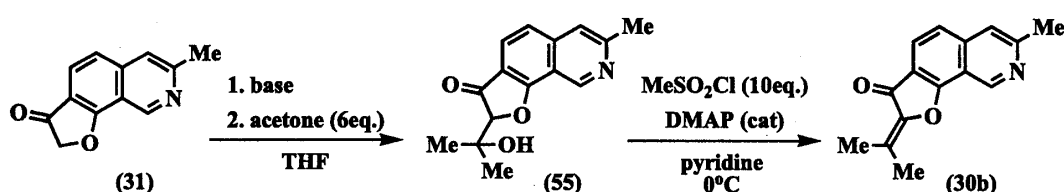
Scheme 12

続いて、TMC-120B (30b) の合成を検討した。ZnCl<sub>2</sub> 存在下、Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub> とのフロイツキノリン体 (31) の反応では1工程でTMC-120B (30b) が合成できるが低収率であった (Scheme 13)。



Scheme 13

Table 8. Synthesis of TMC-120B(30b)



run	base	eq.	temp (°C)	yield (%)
1	LDA	1.2	-78	16*
2	LDA	4	-78	33
3	LDA	6	-78	trace
4	LTMP	4	-78	13
5	(Me <sub>3</sub> Si) <sub>2</sub> NLi	4	-78	17
6	(Me <sub>3</sub> Si) <sub>2</sub> NK	4	-78	19
7	LDA	4	-20	35
8	LDA	4	-40	58

\*acetone (1.7eq.)

そこで、Table 8のRun 1に示すDanishefskyら<sup>15)</sup>の方法に準じた条件、すなわち1.2当量のLDA存在下 -78°Cでacetoneとの反応、続く脱水反応の2工程でTMC-120B (30b) を16%という収率で合成することができた。次に、LDAの当量を4当量、6当量で検討したところ、Run 2の4当量で若干の収率が向上した。そこで、塩基の検討をLTMP、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NLi、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NKを用いて行なったがRun 2の条件より低収率であった。また、LDAを4当量用い反応温度の検討を行なったところ、-40°Cでの反応において58%という収率でTMC-120B (30b) を合成することができた (Run 8)。合成したTMC-120B (30b) のスペクトルデータは天然物の諸データ<sup>10ab)</sup> とほぼ一致した (Table 9)。

Table 9. Spectroscopic Data of TMC-120B(29b)

	synthetic product	natural product
mp (°C)	175-178 (MeOH)	176-177
IR (cm <sup>-1</sup> )	1693	1690
<sup>1</sup> H-NMR	2.26 (3H, s) 2.45 (3H, s) 2.76 (3H, s) 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz) 7.56 (1H, s) 7.83 (1H, d, J=8.6 Hz) 9.57 (1H, s)	2.25 (3H, d, J=0.7 Hz) 2.43 (3H, d, J=0.7 Hz) 2.74 (3H, s) 7.35 (1H, d, J=8.5 Hz) 7.52 (1H, s) 7.80 (1H, d, J=8.5 Hz) 9.52 (1H, s)
<sup>13</sup> C-NMR	182.3, 164.0, 156.7 146.2, 145.6, 141.4 133.9, 124.2, 120.6 119.6, 119.4, 114.6 24.7, 20.4, 17.6	182.1, 164.0, 156.7 146.2, 145.6, 141.3 133.7, 124.1, 120.5 119.5, 119.3, 114.6 24.7, 20.4, 17.5
MS m/z	239	240 (M+H) <sup>+</sup> 238 (M-H) <sup>-</sup>

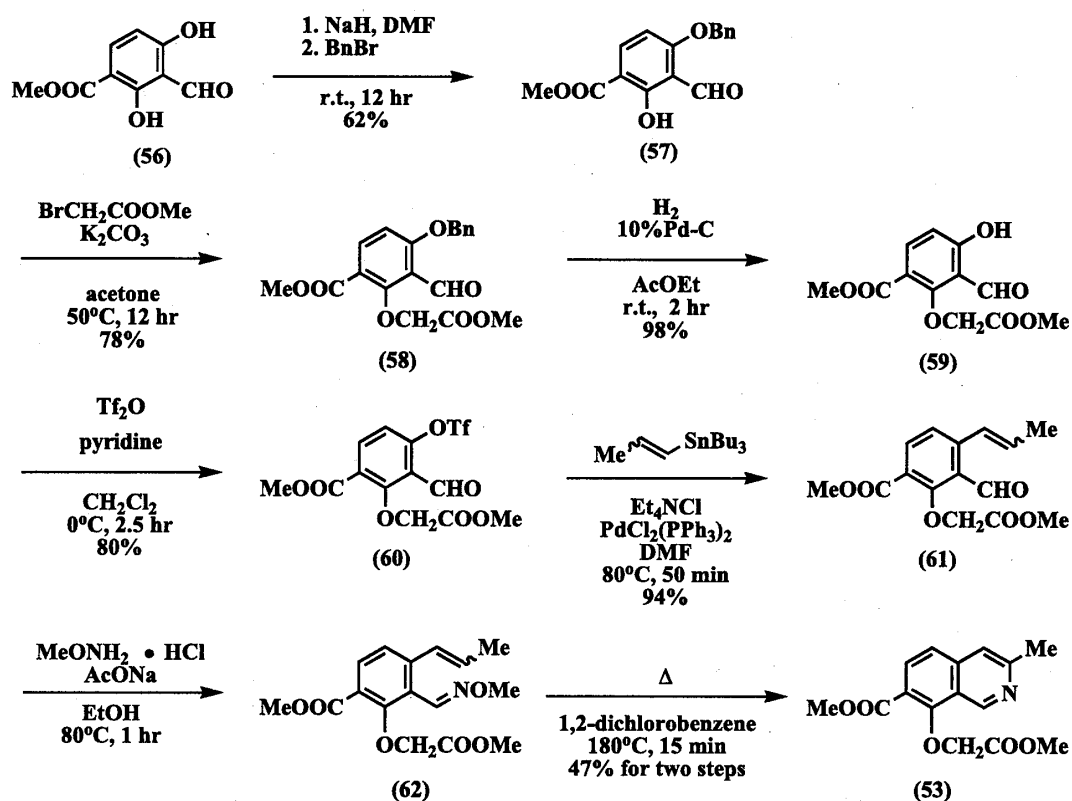
今回、1-アザヘキサトリエン熱電子環状反応を鍵反応として16工程、総収率2.5%でTMC-120B (30b) の最初の全合成を達成することができた<sup>16)</sup>。また、その中でMW照射下電子環状反応を行い従来法と比較して反応時間が短縮することが分かった。

#### 4. TMC-120A および B の改良合成

上述したように熱電子環状反応を鍵反応とし 16 工程 (総収率 2.5%) で TMC-120B (30b) の最初の全合成を達成した。しかしながら、この合成ルートは工程数の長さ、収率の低さに問題を残した。工程数の増加は官能基変換に伴う、保護・脱保護の多用によるもので、イソキノリン骨格合成までに 13 工程 (総収率 7.4%) を要している。そこで、著者は、TMC-120B (30b) の合成中間体 (53) の短工程での合成を検討することとした。

文献既知のメチルエステル体 (56) を、1.2当量の水素化ナトリウムを用い立体障害の少ない水酸基のみを選択的にベンジル化し、ベンジル体 (57) を得た。このベンジル体 (57) に BrCH<sub>2</sub>COOMe を反応させ酢酸エステル誘導体 (58) へと変換後、水素気流中 10% Pd-C 存在下、接触還元で付し脱ベンジル化を行い高収率でフェノール体 (59) を得た。続いて、Ti<sub>2</sub>O を反応させ O-トリフラート体 (60) へと誘導後、プロペニルスズとの Stille 反応を行いプロペニル体 (61) を 94% で合成した。このプロペニル体 (61) を EtOH 中 AcONa、MeONH<sub>2</sub> · HCl 存在下加熱還流することで、オキシムエーテル体 (62) とし、精製することなく 1,2-dichlorobenzene 中 180°C で MW 照射下熱電子環状反応を行い目的とするイソキノリン体 (53) を得ることができた (Scheme 14)。

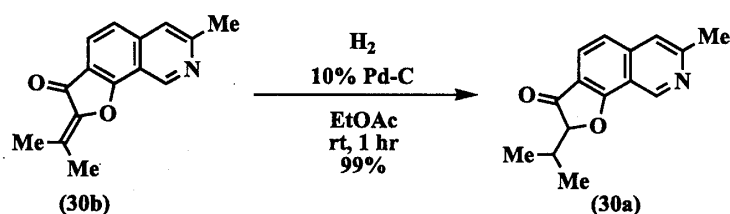




Scheme 14

今回、TMC-120B (30b) の合成中間体 (53) を7工程 (総収率16.3%) で合成することができ、前ルートと比べて工程数の短縮と収率の向上を達成することが出来た。

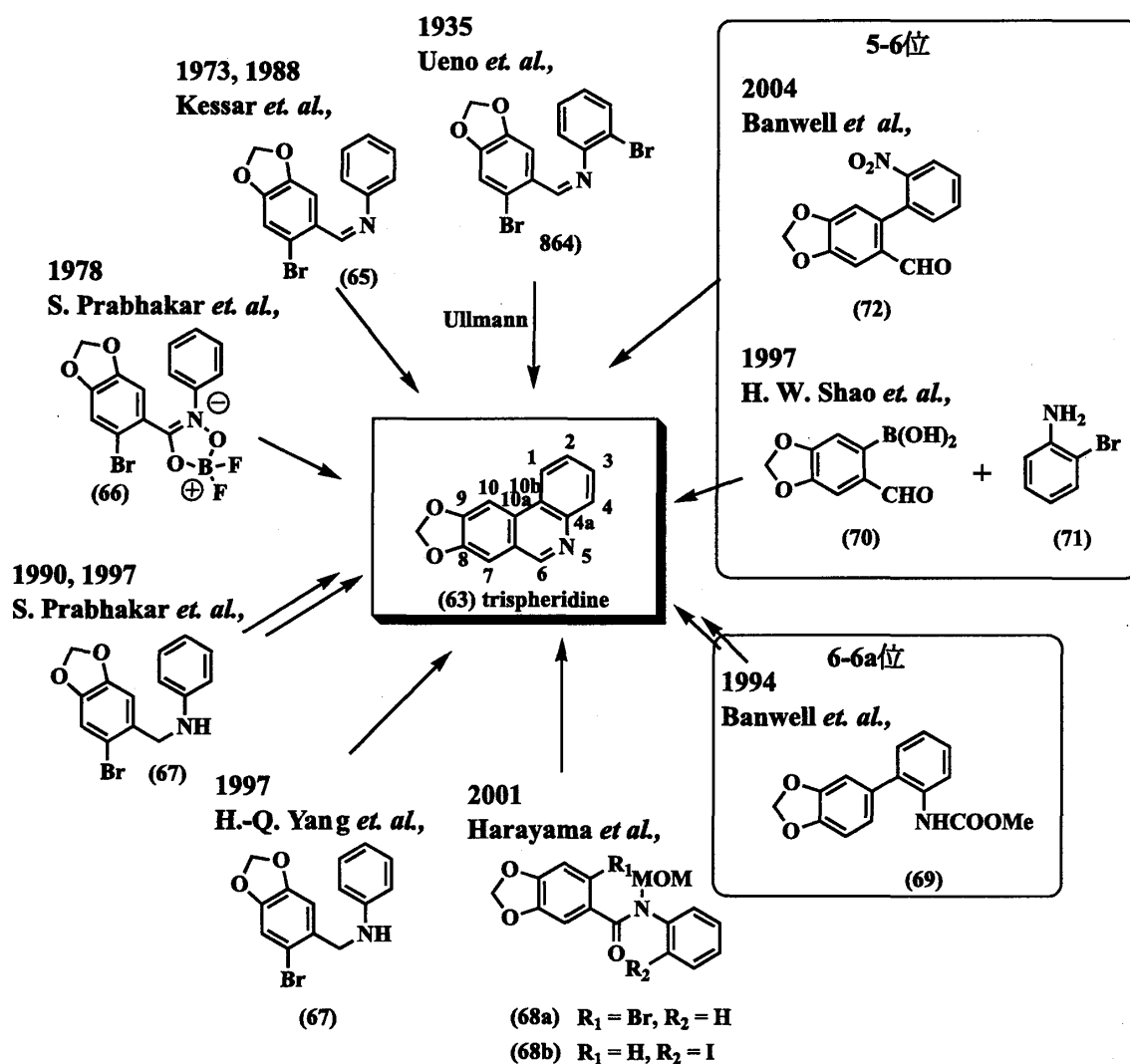
続いて、TMC-120B (30b) から TMC-120A (30a) の変換を試みた。TMC-120 類を単離・構造決定した Kohno<sup>10a,10b)</sup> らは水素気流中10%Pd-Cを用いる接触還元で36%という収率でTMC-120A (30a) を合成している。そこで、合成した TMC-120B (30b) を用いて同条件下反応を行うと99%という収率でラセミ体のTMC-120A (30a) を得ることができた<sup>18)</sup>。また、[RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>17a)</sup>、[Ir(COD)(PCy)<sub>3</sub>(Py)]PF<sub>6</sub><sup>17b,17c)</sup>、[Rh(NBD<sub>2</sub>)]BF<sub>4</sub>-(R)-(S)-Josiphos<sup>16a,16b,16c)</sup>、および NaBH<sub>4</sub>-cyanosemicorrin-CoCl<sub>2</sub><sup>16e)</sup> などの不斉還元試薬を用い TMC-120A (30a) の不斉合成を試みたが成功しなかった (Scheme 15)。



Scheme 15

## 5. フェナンスリジンアルカロイド trispheridine の合成研究

古くから知られている phenanthridine alkaloid、および benzo[*c*]phenanthridine alkaloid は、様々な薬理活性を有していることから、簡便で効率的な合成ルートが今なお開発され続けている<sup>19)</sup>。その中で 8,9-methylenedioxyphenanthridine である trispheridine (63) は多くの研究グループによって様々な菌種より単離構造決定された化合物<sup>20)</sup>であり、これまでに 11 件の全合成例が報告<sup>21)</sup>されている。その全合成方法は 3 つのルートに大別できる。1 つは、trispheridine (63) の 10a-10b 結合形成により phenanthridine 骨格構築を行う方法と、5-6 位結合形成による方法、あるいは 6-6a 位結合形成による方法である。

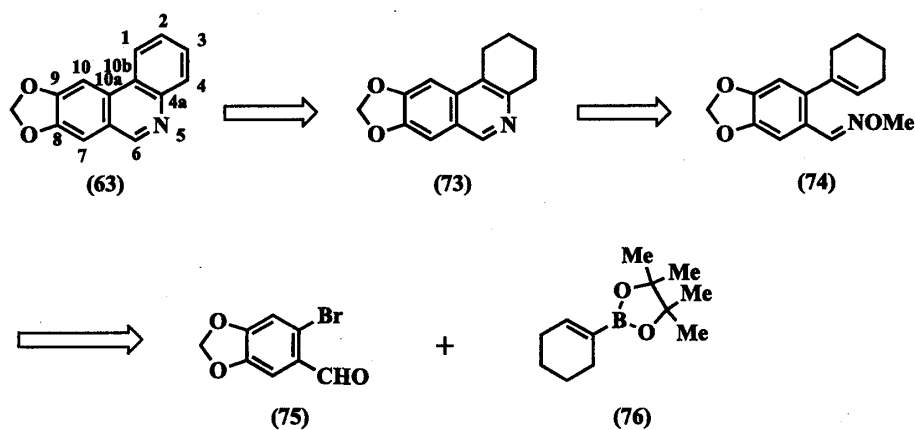


Scheme 16

Ueno ら<sup>21a)</sup>は、2-bromopiperonal と *o*-bromoaniline からイミン体 (44) を合成し、銅触媒存在下分子内 Ullmann 反応を行うことで、1% という低収率ながら trispheridine (63) の最初の全合成を達成している。続いて Kessar らは、イミン体 (65) より塩基として  $\text{KNH}_2$ <sup>21c)</sup>、あるいは LDA<sup>21d)</sup> 処

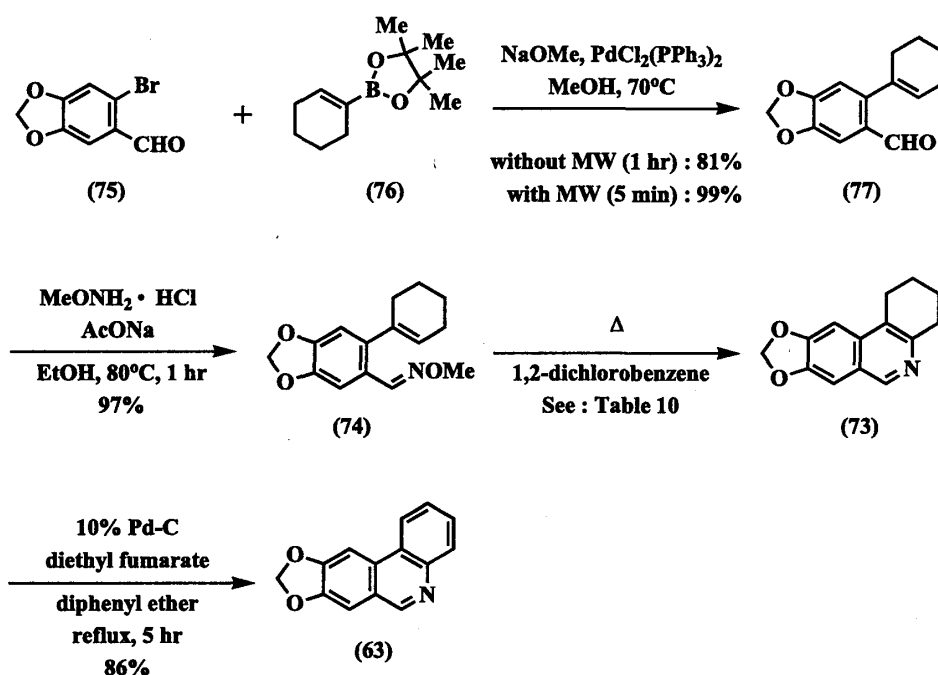
理し、ベンザインを経由する環化反応により trispheridine (63) を合成しているが、いずれも13%と低収率であった。次に Prabhakar ら<sup>21e)</sup>は、66 を光環化反応に付し、phenanthridine 骨格を構築後、続く LiAlH<sub>4</sub>還元により、良好な収率で trispheridine (63) を合成しているが、1990年に<sup>21f,g)</sup>はイミン体 (65) を NaBH<sub>4</sub>還元によりアミン体 (67) とした後、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH を用いるラジカル環化反応による合成法も報告している。また、Yang ら<sup>21j)</sup>は、同じアミン体 (67) 体に、Pd 触媒存在下、分子内閉環反応を用い低収率ながら trispheridine (63) の全合成を行っている。さらに Harayama ら<sup>21k)</sup>は、アミド体 (68a, 68b) に対し Pd 触媒存在下、分子内閉環反応を鍵反応に用い、phenanthridone 体へと誘導後、LiAlH<sub>4</sub>還元により trispheridine (63) を合成している。これまでの合成例では、phenanthridone 骨格の 10a-10b 位の構築を鍵反応として用いていた。Banwell ら<sup>21h)</sup>は、phenanthridone 骨格の 6-6a 位の構築を鍵反応としてビフェニル体 (69) に対し、Bischler-Napieralski 反応、続く水素化分解により trispheridine (63) を合成している。また、phenanthridone 骨格の 5-6 位の構築を鍵反応とし Shao ら<sup>21j)</sup>は、piperonal 由来のホウ酸化合物 (70) と *o*-bromoaniline (71) との反応により、一挙にカップリング反応、縮合反応が進行した trispheridine (63) を 82% と良好な収率で合成している。さらに、先の Banwell ら<sup>21i)</sup>は 2005 年には、一連の phenanthridone 骨格、phenanthridone 骨格を有する化合物群の合成の中で、Ullmann 反応により合成したビフェニル体 (72) を還元的環化反応に付すことで trispheridine (63) を合成している (Scheme 16)。

以上のように、これまでの合成では phenanthridone 骨格構築に 10a-10b 位、6-6a 位あるいは 5-6 位の結合形成反応を鍵反応として用い、trispheridine (63) の全合成が行われていた。これに対し、著者は phenanthridone の 4a-5 位間での結合による構築を鍵反応として用いるルートを考え、その逆合成解析を以下に示す。まず、phenanthridone 骨格は、テトラヒドロフェナンスリジン体 (73) からの酸化反応により合成することを考えた。そのテトラヒドロフェナンスリジン体 (73) へは、1-アザヘキサトリエン系のアルドオキシム体 (74) へのマイクロ波 (MW) 照射下熱電子環状反応を活用することとした。出発原料として、容易に合成可能な 2-bromopiperonal (75) と既知化合物であるシクロヘキセニルホウ酸化合物 (76)<sup>22)</sup>を選んだ (Scheme 17)。



Scheme 17

出発原料の2-bromopiperonal (75) とホウ酸化合物 (76) を NaOMe 存在下、鈴木-宮浦カップリング反応に付し、70°C、1 hr 加熱攪拌することでシクロヘキセニル体 (77) を収率 81% で得た。また、このカップリング反応を MW 照射下同温で反応させると反応時間が 5 min にまで短縮され、定量的に目的物を合成できた。続いて、このシクロヘキセニル体 (77) を MeONH<sub>2</sub>・HCl 処理することで1-アザヘキサトリエン系のオキシムエーテル体 (74) へと変換した。次に、Table 10 に示すように、ここでも熱電子環状反応を 1,2-dichlorobenzene 中 180°C という条件で従来法と MW 照射下での環化反応を比較検討した。MW 照射下では反応時間が 60 min のときに 90% という高収率でイソキノリン体 (73) を合成することができた (Run 4)。しかし、従来法では反応時間 60 min では反応は完結せず、目的物のイソキノリン体 (73) が 73%、原料が 14% 回収された (Run 4)。また、従来法では反応時間 70 min の場合が、最も良い結果を与え 85% の収率でイソキノリン体 (73) へと変換できた (Run 5)。これらの結果より、本基質においても MW 照射下での熱電子環状反応は従来法と比較して、反応時間、反応収率の向上することが分かった。最後に坂本ら<sup>23)</sup>の diethyl fumarate 存在下 Pd-C を用いる条件により、脱水素化反応を行なうことで、良好な収率で trispheridine (63) の全合成を達成できた。合成した化合物のスペクトルデータは天然物の諸データ、他の合成品との諸データと良好な一致をみせた (Table 11)。



Scheme 18

Table 10. Thermal electrocyclic ring-closure from 74 to 73

microwave assisted method			conventional method		
run	time (min)	yield (%)	run	time (min)	yield (%)
1	10	43 (53)*	1b	10	37 (60)*
2	40	83 (7)*	2b	40	47 (34)*
3	50	86	3b	50	53 (27)*
4	60	90	4b	60	73 (14)*
5	70	88	5b	70	85
6	80	88	6b	80	84

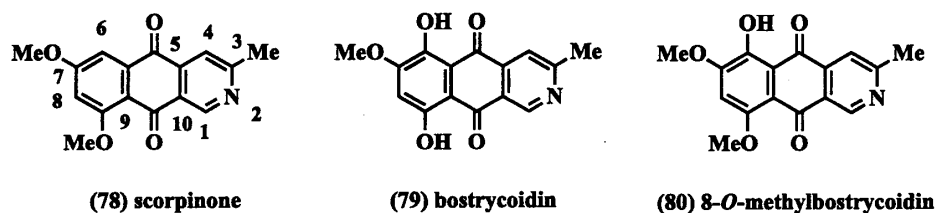
\* recovered % of starting material

Table 11. Spectroscopic data of trispheridine(63)

	our synthetic product	Banwell synthetic product <sup>21b,d)</sup>	Rico natural product <sup>20e)</sup>
m.p °C	138-140 ( <i>n</i> -Hexane)	144.5-145	132-134 (acetone)
IR (cm <sup>-1</sup> )	1620, 1585, 1493, 1462 1257, 1034, 937, 756	2908, 1618, 1497, 1484 1461, 1253, 1036, 940, 755	1625, 1505, 1475, 1260 1050, 940
<sup>1</sup> H-NMR	6.17 (2H, s) 7.34 (1H, s) 7.63 (1H, ddd, <i>J</i> =1.5, 6.9, 8.1Hz) 7.70 (1H, ddd, <i>J</i> =1.5, 6.9, 8.1Hz) 7.91 (1H, s) 8.14 (1H, dd, <i>J</i> =1.5, 8.1Hz) 8.37 (1H, dd, <i>J</i> =1.5, 8.1Hz) 9.10 (1H, s)	6.16 (2H, s) 7.33 (1H, s) 7.62 (1H, ddd, <i>J</i> =1, 7, 8Hz) 7.69 (1H, ddd, <i>J</i> =1, 7, 8 Hz) 7.90 (1H, s) 8.14 (1H, dd, <i>J</i> =1, 7Hz) 8.37 (1H, dd, <i>J</i> =1, 8Hz) 9.09 (1H, br s)	6.15 (2H, s) 7.32 (1H, s) 7.61 (1H, ddd, <i>J</i> =1.7, 7.0, 8.0Hz) 7.67 (1H, ddd, <i>J</i> =1.8, 7.0, 7.0Hz) 7.89 (1H, s) 8.11 (1H, ddd, <i>J</i> =1.0, 1.7, 7.0Hz) 8.36 (1H, dddd, <i>J</i> =1.0, 1.0, 1.8, 8.0Hz) 9.06 (1H, s)
<sup>13</sup> C-NMR	151.7, 151.5, 148.2, 143.9 130.3, 129.9, 128.0, 126.7 124.3, 123.0, 122.0, 105.5 101.9, 99.9	151.8, 151.4, 148.2, 144.1 130.2, 130.0, 128.0, 126.7 124.3, 123.0, 122.0, 105.5 101.9, 99.9	
MS <i>m/z</i>	223 (M <sup>+</sup> )	223 (M <sup>+</sup> )	223 (M <sup>+</sup> )

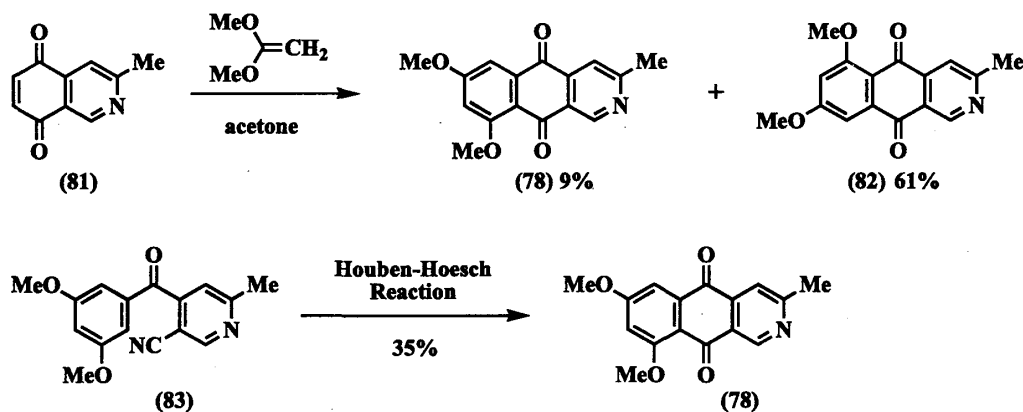
今回、MW 照射下熱電子環状反応を活用したイソキノリン合成を鍵反応として、4 工程で trispheridine (63) の全合成を達成することができた。<sup>24)</sup> また、従来の加熱方法では 4 工程の総収率 57% だったが、MW 照射下での反応を組み込むことで総収率が 74% まで向上し、これまでの合成例と比較しても高収率で trispheridine (63) を合成できた。また、phenanthridine の 4a-5 位結合での骨格構築を鍵反応とする新しい合成法を確立することができた。

## 7. 2-アザアントラキノナルカロイド scorpinone の合成研究



Scheme 19

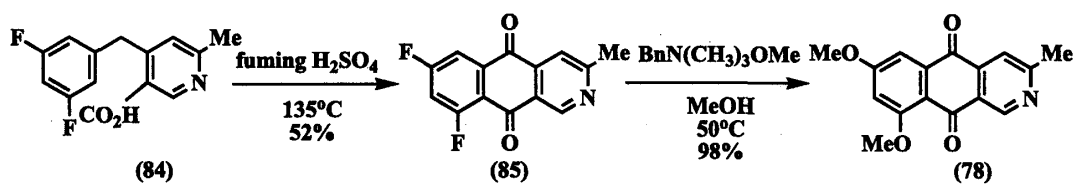
2-アザアントラキノナルカロイドである scorpinone (78) は、2001年 Miljkovic ら<sup>25)</sup> によって熱帯地方の真菌の菌糸体より単離・構造決定された 3-methylbenzo[g]isoquinoline-5,10-dione 化合物である (Scheme 19)。この化合物は、Miljkovic らによって単離・構造決定される以前より、2-アザアントラキノナルカロイドである bostrycoidin (79)<sup>26a)</sup>、8-O-methylbostrycoidin (80)<sup>26b)</sup> の合成中間体として、これまでに 3 グループによって合成がなされている。



Scheme 20

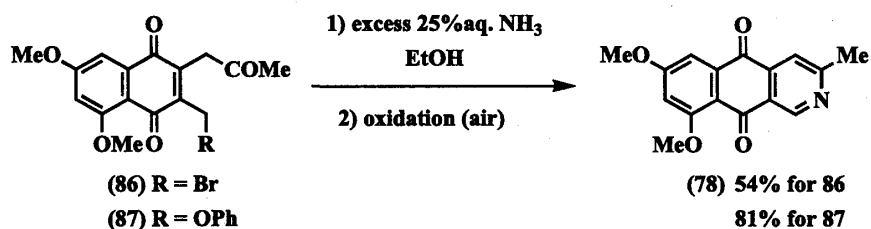
1982年 Cameron ら<sup>27a,b)</sup> は、bostrycoidin (79)、8-O-methylbostrycoidin (80) の全合成研究の中で isoquinoline-5,8-quinone (81) に対して封管中 1,1-dimethoxyethene との 1,2-環化付加反応させ、61% の位置異性体 (82) の生成を伴いながら、9% という低収率ながら scorpinone (78) を得ている。また、彼らは同年に 1-アザおよび 2-アザアントラキノンの合成を目的とし、カルボニトリル体 (83) に対し、Houben-Hoesch 反応 (分子内 Friedel-Crafts) を行い収率 35% で scorpinone (78) を合成している (Scheme 20)。

さらに、Krapcho ら<sup>28)</sup> は、3-methylbenzo[g]isoquinoline-5,10-dione 類の一般的な合成法を確立する目的で、ニコチン酸誘導体 (84) に対し発煙硫酸を作用させ、環化反応、酸化反応が一挙に進行したベンゾイソキノリン体 (85) を合成した。そのベンゾイソキノリン体 (85) に対し benzyltrimethylammonium methoxide を反応させ芳香族求核置換反応を行うことで scorpinone (63) を高収率で合成している。また彼らは、同様の方法を活用し 4 種の 3-methylbenzo[g]isoquinoline-5,10-dione 類の合成を報告している (Scheme 21)。



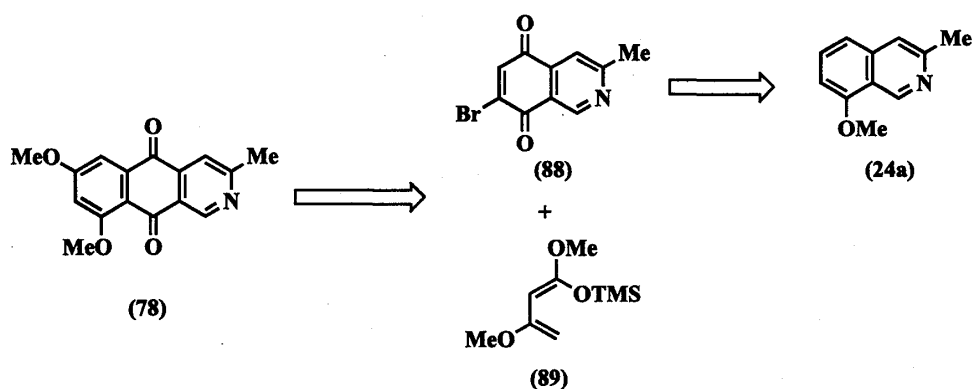
Scheme 21

Kimpeらは、一連の2-アザアントラキノン類の合成の中で、2000年に<sup>29a)</sup>はBr基を有するナフトキノロン体 (86) に対し、NH<sub>3</sub>存在下反応を行い、カルボニル基への求核反応、続く分子内置換反応、その後速やかに酸化反応が起こり scorpionone (78) の合成を行っている。さらに、2005年<sup>29b)</sup>には、脱離基としてフェノキシ基を有するナフトキノロン体 (87) より良好な収率で scorpionone (78) の合成を達成している (Scheme 22)。また、彼らは78より他の2-アザアントラキノン類への誘導も行っている。



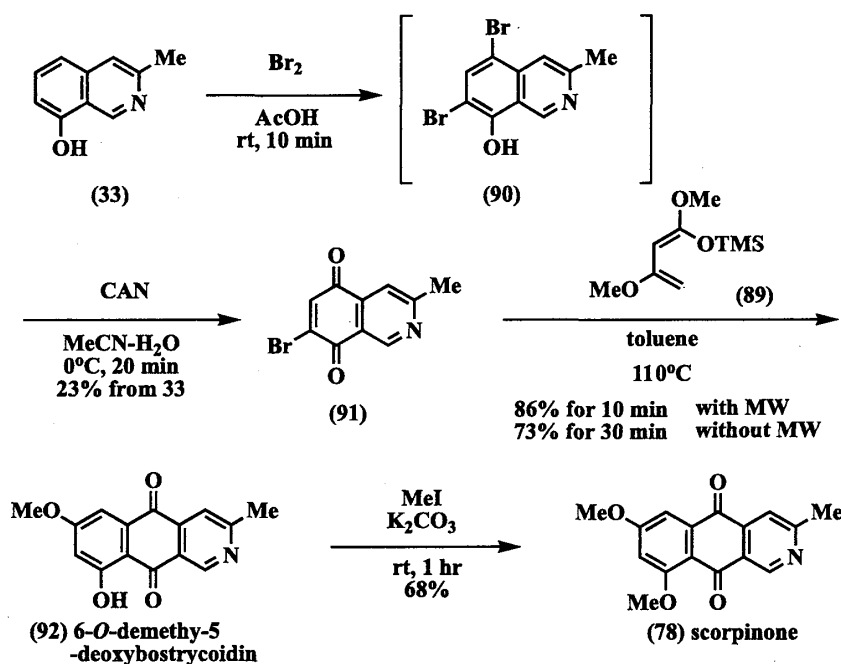
Scheme 22

そこで、著者は scorpionone (78) の全合成を目的とし、以下のような逆合成解析を行った (Scheme 23)。アザアントラキノン骨格へは、isoquinoline-5,8-quinone (88) と文献既知のジエン (89)<sup>30)</sup>との Diels-Alder 反応により合成することとした。また、*p*-キノロン体 (88) へは、すでに著者が合成した8-メトキシイソキノリン (24a) からの変換を考えた。



Scheme 23

Scheme 9で合成した8-ヒドロキシイソキノリン体 (33) に対し2.5当量の Br<sub>2</sub> を使いジブロモ体 (90) へと誘導し単離・精製を試みたが、得られた化合物が非常に不安定なため、直ちにCAN酸化を行ない、*p*-キノン体 (91) を低収率ながら合成した。そこで、*p*-キノン体 (91) とジエン (89) との Diels-Alder 反応を toluene 中 110°C で行なうと、30 min と短時間で反応は完結した。すなわち、位置選択的に環化反応が進行し、さらに脱メトキシ化が起こった2-アザアントラキノン骨格を有する天然物の6-*O*-demethyl-5-deoxybostrycoidine (92) が単一の生成物として合成された。合成した化合物のスペクトルデータは、1990年 Devys ら<sup>31)</sup>によって単離・構造決定された6-*O*-demethyl-5-deoxybostrycoidine (92) のデータと良い一致をみせた (Table 12)。



Scheme 24

また、同反応を MW 照射下で行なうと、反応時間は 10 min にまで短縮され、86% という良好な収率で 6-*O*-demethyl-5-deoxybostrycoidine (92) が合成できた。続いて、92 に対し MeI を用いたメチル化を行なうことにより scorpinone (78) の全合成を達成できた (Scheme 24)。合成した化合物のスペクトルデータは天然物、他の合成品のスペクトルデータと非常に良い一致をみせた (Table 13)。



Table12. Spectroscopic Data of 6-O-demethyl-5-deoxybostrycidine (92)

	our synthetic product	natural product
m.p (°C)	193-194 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Hexane)	195-196 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Hexane)
IR (cm <sup>-1</sup> )	1678, 1631, 1585	1680, 1635, 1590
<sup>1</sup> H-NMR	2.78 (3H, s) 3.95 (3H, s) 6.75 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.35 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.87 (1H, s) 9.72 (1H, s) 12.77 (1H, s)	2.78 (3H, s) 3.94 (3H, s) 6.74 (1H, d, J=2.5 Hz) 7.32 (1H, d, J=2.5 Hz) 7.86 (1H, s) 9.40 (1H, s) 12.76 (1H, s)
MS m/z	269	269

Table13. Spectroscopic Date of Scorpionone(78)

	our synthetic product	natural product	Krapcho synthetic product
m.p (°C)	193-194 (MeOH)	195	214-215
IR (cm <sup>-1</sup> )	1673, 1654, 1592	1595	1677, 1659, 1596
<sup>1</sup> H-NMR	2.75 (3H,s) 4.00 (3H, s) 4.03 (3H, s) 6.84 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.43 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.82 (1H, s) 9.41 (1H, s)	2.77 (3H, s) 3.99-4.02 (6H,s) 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz) 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz) 7.84 (1H, s) 9.42 (1H, s)	2.74 (3H,s) 3.99 (3H, s) 4.02 (3H, s) 6.84 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.43 (1H, d, J=2.6 Hz) 7.80 (1H, s) 9.41 (1H, s)
<sup>13</sup> C-NMR	25.0, 56.0, 56.6, 103.5 105.4, 115.6, 117.5 137.0, 137.5, 149.7 162.7, 164.1, 165.0 180.5, 183.4	24.7, 56.1, 56.6, 103.6 105.4, 115.6, 117.9 136.9, 137.5, 149.2 162.7, 164.1, 164.9 180.5, 183.5	
MS m/z	283	283	283

今回、MW 照射下熱電子環状反応を活用して合成したイソキノリン体を用い、8 工程で scorpionone (78) の全合成を達成できた。<sup>32)</sup> 改良の余地は残るが、従来の加熱方法では8 工程の総収率が3.5%だったが、MW 照射下での反応を組み込むことにより総収率が5.4%に向上した。本手法を用いれば、一連の2-アザアントラキノンの合成が行なえるものと考えられる。

## 8. おわりに

本論文は、芳香環の二重結合をヘキサトリエンに取り込み、また炭素の1つを窒素原子に置き換えることによって導かれる1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応を用いたイソキノリン合成に、新たにマイクロ波 (MW) を活用し、その有用性を検討するとともにその方法を天然物合成へと展開することで、新しい合成法としての有用性を実証することを目的として研究を実施した。その結果、MW 照射下での熱電子環状反応を活用した新規イソキノリン合成法を確立

することができた。さらに、その応用として、イソキノリン骨格を有する天然物を標的化合物に設定し、フロイツキノリンアルカロイド TMC-120A (**30a**) および B (**30b**)、フェナンスリジンアルカロイド trispheridine (**63**)、2-アザアントラキノナルカロイド scorpinone (**78**) の合成を達成できた。よって、MW 照射下での熱電子環状反応を活用したイソキノリン合成は有効な縮合複素環化合物の合成方法になるものと考えている。なお、生物活性については省略した。本論文は、久米村 鉄平の学位論文〔博士（薬学）：2006年3月〕を総説としたものである。

## 9. 謝辞

本研究を推進するに当たり、引用文献中記載の4年生諸君の協力および大鵬薬品工業株式会社・創薬研究所 木庭 守所長、生澤 公一博士による生物活性評価の協力を謝意を表す。また、本研究は文科省科学研究費補助の支援（一部）にて推進したもので、ここに謝意を表す。

## 引用文献

- 1) R. B. Woodward and R. Hoffmann, “*The Conservation of Orbital Symmetry*”, Verlag Chemie, Weinheim, 1970, Chapt. 5. (b) E. N. Marvel, “*Thermal Electrocyclic Reactions*”, Academic Press, New York, 1980, Chapt. 2. (c) W. H. Okamura and A. R. de Lera, in “*Comprehensive Organic Synthesis*”, B. M. Trost, I. Fleming, and L. A. Paquette Eds., Pergamon Press, London, New York, 1991, Vol. 5, pp. 699-750.
- 2) (a) K. Fukui, A. Imamura, T. Yonezawa, and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1960, **33**, 1591. (b) K. Fukui, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2009.
- 3) (a) E. Sugino and S. Hibino, “*Annual Report of Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University*”, No. 6, pp 43-72 (1988). (b) S. Hibino and E. Sugino, “*Advances in Nitrogen Heterocycles*”, Ed. by C. J. Moody, JAI Press Inc., CT (USA), Vol. 1, pp 205-227 (1995). (c) T. Choshi, E. Sugino, and S. Hibino, “*Annual Report of Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University*”, No. 15, pp 1-24 (1997). (d) S. Hibino, T. Choshi, and J. Nobuhiro, “*Scientific Report of the Japan Research Institute of Industrial Science*”, No.11, pp 77-83 (2002). (e) T. Kuwada, T. Choshi, and S. Hibino, “*Annual Report of Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University*”, No. 22, pp1-24 (2004).
- 4) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, and J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **41**, 279-282.
- 5) R. J. Giguere, T. L. Bray, and S. M. Duncan, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **41**, 4945-4948.
- 6) J. Westman, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, ed. by J. P. Tierney and P. Lidstrom, CRC Press, USA & Canada, 2005, Chap. 5, pp. 102-132 and related references cited therein.
- 7) S. Hibino, E. Sugino, Y. Adachi, K. Nomi, and K. Sato, *Heterocycles*, 1989, **28**, 275-282 and related references cited therein.
- 8) S. Hibino, E. Sugino, T. Choshi, and K. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2429-2432.

- 9) (a) N. Kuwabara, H. Hayashi, N. Hiramatsu, T. Choshi, E. Sugino, and S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, 1999, **47**, 1805-1807. (b) N. Kuwabara, H. Hayashi, N. Hiramatsu, T. Choshi, T. Kumemura, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2943-2953.
- 10) (a) J. Kohno, H. Hiramatsu, M. Nishio, M. Sakurai, T. Okuda, and S. Komatsubara, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 11247-11252. (b) J. Kohno, M. Sakurai, N. Kameda, M. Nishio, K. Kawano, N. Kishi, T. Okuda, and S. Komatsubara, *J. Antibiotics*, 1999, **52**, 913-916.
- 11) (a) M. Miyake, and Y. Fujimoto, *Chem. Lett.*, **1993**, 1683-1686. (b) M. Miyake, Y. Hanaoka, Y. Fujimoto, Y. Sato, N. Takemoto, I. Yokota, and Y. Yoshiyama, *Heterocycles*, 1996, **43**, 665-674.
- 12) M. Pocci, V. Bertini, F. Lucchesini, A. D. Munno, N. Picci, F. Lemna, and S. Alfei, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1350-1354.
- 13) (a) E. J. Corey, T. K. Shaaf, W. Huber, U. Koelliker, and N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 397-398. (b) G. Lai, and W. K. Anderson, *Synth. Commun.*, 1997, **27**, 1281-1283.
- 14) Y. Takeuchi, I. Watanabe, K. Misumi, M. Irea, Y. Hirose, K. Hirata, M. Yamato, and T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, **45**, 2011-2015.
- 15) S. Danishesky, and S. J. Etheredge, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 4604-4605.
- 16) (a) T. Kumemura, T. Choshi, A. Hirata, M. Sera, Y. Takahashi, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Heterocycles*, 2003, **61**, 13-17. (b) T. Kumemura, T. Choshi, A. Hirata, M. Sera, Y. Takahashi, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, 2005, **53**, 393-397.
- 17) (a) S. Machado, A. Olesker, S. Castillon, and G. Lukacs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 330-332. (b) A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, and A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4062-4066. (c) J. M. Brown, and S. A. Hall, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4639-4646. (d) J. M. Brown, and S. A. Hall, *J. Organomet. Chem.*, 1985, **285**, 333-341. (e) P. V. Matt, and A. Pfaltz, *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, **2**, 691-700.
- 18) T. Kumemura, T. Choshi, J. Nobuhiro, and S. Hibino, to be published.
- 19) (a) W. G. Wildman, *The Alkaloids*, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, 1968, Vol. 11, pp. 307-405. (b) B. R. T. Keene and P. Tissington, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, ed. by A. R. Katritzky and A. I. Boulton, Academic Press, 1971, Vol. 13, pp. 316-413. (b) C. Fuganti, *The Alkaloids*, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, 1975, Vol. 15, pp. 83-164. (c) S. F. Martin, *The Alkaloids*, ed. by A. Brossi, 1987, Vol. 30, pp. 251-376. (d) V. Simanek, *The Alkaloids*, ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1985, Vol. 26, pp. 185-240. (e) M. Suffness and G. A. Cordell, *The Alkaloids*, ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1985, Vol. 25, pp. 178-212. (f) O. Hoshino, *The Alkaloids*, ed. by A. Brossi, Academic press, New York, 1998, Vol. 51, pp. 323-424. (g) T. Ishikawa, *Med. Res. Rev.*, 2001, **21**, 61. (h) T. Harayama, *Heterocycles*, 2005, **65**, 697.
- 20) (a) A. D. Vdovin, Kh. A. Kadyrov, M. R. Yugudaev, Kh. B. Allayarov, and A. K. Nistryan, *Khim. Prir. Soedin.*, **1981**, 356. (b) F. M. Dabire and D. A. Murav'eva, *Khim. Prir. Soedin.*, **1982**, 264. (c) S.

- Ghosal, K. S. Saini, S. Razdan, and Y. Kumar, *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 100-101. (d) A. A. Ali, H. M. El Sayed, O. M. Abdallah, and W. Steglich, *Phytochemistry*, 1986, **25**, 2399-2401. (e) R. Suau, A. I. Gomez, and R. Rico, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1710-1712. (f) F. Vildomat, M. Selles, C. Codina, and J. Bastida, *Planta Med.*, 1997, **63**, 583.
- 21) (a) H. Kondo and S. Uyeo, *Chem. Ber.*, 1935, **68**, 1756-1760. (b) F. Warren and W. G. Wright, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4696-4700. (c) S. V. Kessar, D. Pal, and M. Singh, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 177-184. (d) S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Balakrishnan, K. K. Sawal T. Mohammad, and M. Dutt, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1708-1713. (e) S. Prabhakar, A. M. Lobo, and R. Tavares, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 884-885. (f) A. M. Rosa, S. Prabhakar, and A. M. Lobo, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1881-1884. (g) A. M. Rosa, A. M. Lobo, P. S. Branco, S. Prabhakar, and A. M. D. L. Pereira, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 269-284. (h) M. G. Banwell and C. J. Cowden, *Aust. J. Chem.*, 1994, **47**, 2235-2254. (i) H.-Q. Yang and J. C. Cai, *Youji Huaxue*, 1997, **17**, 234-236. (j) H. W. Shao and J. C. Cai, *Chin. Chem. Lett.*, 1997, **8**, 493-496. (k) T. Harayama, H. Akamatsu, K. Okamura, T. Miyagoe, T. Akiyama, H. Abe, and Y. Takeuchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 523-528. (l) M. G. Banwell, D. W. Lupton, X. Ma, J. Renner, and M. O. Sydnes, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2741-2744.
- 22) K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, and N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2000**, 126-127.
- 23) I. Shimada, K. Maeno, T. Kimizuka, S. Goto, T. Takahashi, A. Nakamura, A. Miyafuji, S. Tsukamoto, and S. Sakamoto, *Heterocycles*, 2004, **62**, 807-813.
- 24) T. Kumemura, T. Choshi, J. Yukawa, A. Hirose, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Heterocycles*, 2005, **66**, 87-90.
- 25) A. Miljkovic, P. G. Mantle, and D. J. Williams, B. Rassing, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 1251-1253.
- 26) (a) F. A. Cajori, T. T. Otani, and M. A. Hamilton, *J. Biol. Chem.*, 1954, **208**, 107-114. (b) P. S. Steyn, P. L. Wessels, and W. F. O. Marasa, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 1551-1555.
- 27) (a) D. W. Cameron, K. R. Deutscher, and G. I. Feutrill, *Tetrahedron*, 1980, **21**, 5089-5060. (b) D. W. Cameron, K. R. Deutscher, and G. I. Feutrill, *Aust. J. Chem.*, 1982, **35**, 1439-1450.
- 28) A. P. Krapcho, and D. J. Waterhouse, *Heterocycles*, 1999, **51**, 737-750.
- 29) (a) B. Kesteley, and N. D. Kimpe, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 640-644. (b) T. N. Van, G. Verniest, S. Claessens, and N. D. Kimpe, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 2295-2300.
- 30) C. D. Donner, and M. Gill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 938-948.
- 31) D. Parisot, M. Devys, and M. Barbier, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 3364-3365.
- 32) T. Kumemura, T. Choshi, J. Nobuhiro, and S. Hibino, to be published.