

Title	Indolizine誘導体の合成化学的研究
Author(s)	倉田, 啓二
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33017
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	くら 倉	た 田	けい 啓	じ 二
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	5 4 1 1	号	
学位授与の日付	昭和 56 年 8 月 26 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	Indolizine 誘導体の合成化学的研究			
論文審査委員	(主査) 教授	池原 森男		
	(副査) 教授	佐々木喜男	教授 北川 勲	教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

Indolizine(1)は最も基本的なヘテロ環の一つであり、現在まで数多くの合成法が開発され、多くの総説¹⁾も書かれている。

また 1 は cyclazine 類の合成中間体としても注目される化合物であり、Boekelheideらは 1 より周辺 10π 電子系化合物である cycl [3, 2, 2]-azine(2)の合成を報告している。さらに周辺 12π 電子系化合物である種々の cycl [3, 3, 3] azine類(3)が合成され、²⁾これらは反芳香族化合物であると結論された。³⁾

(2)および(3)の中間に位置する cycl [3, 3, 2] azine類として、アヌレノンタイプの cycl [3, 3, 2] azinone類(4)が考えられる。4 はカルボニル基の分極による双極イオン構造(4)の寄与のため、 10π の電子系芳香族性を示すことが考えられる興味ある化合物である。

また、一般に indolizine とアセチレン化合物との付加環化反応により得られる cycl [3, 2, 2] azine 類の化学の新しい展開として、ベンゼンの積層化合物であるシクロファンに対応する cycl [3, 2, 2] azinophane 類の合成が考えられる。その中で [2, 2](1, 4) cycl [3, 2, 2] azinophane(5)は中心に窒素原子を有するため、その孤立電子対の π 電子雲との $n-\pi$ 相互作用、孤立電子対間の $n-n$ 相互作用などが期待される興味ある化合物である。(Chart 1 参照)

著者は ketenethioacetal 類⁴⁾の研究の一環として pyridinium N-methylide と ketenethioacetal 類および二硫化炭素との反応による種々の indolizine およびその窒素類似体である imidazo [1, 2-a] pyridine, イオウ類似体である imidazo [2, 1-b] thiazole 類の合成を行なった。

さらに、indolizine 誘導体として理論的にも興味を持たれる cycl [3, 3, 2] azinone および cycl

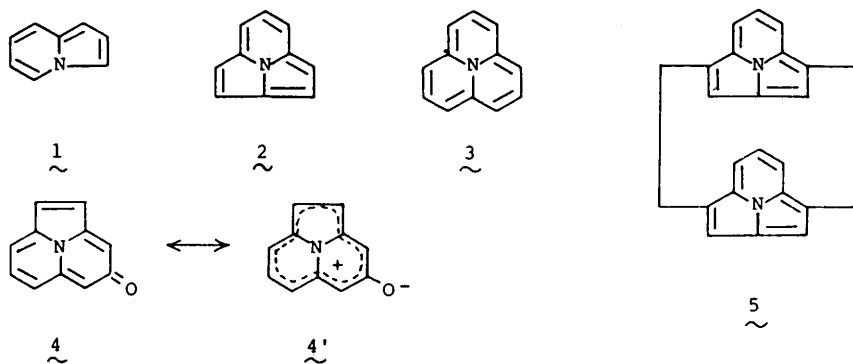


Chart 1

[3.2.2]azinophane誘導体の合成を検討した。

第一章 Indolizine誘導体の合成

強力な活性メチレン化合物と考えられる pyridinium N-methylide類と ketenethioacetal誘導体および二硫化炭素との反応を検討し、1,5-双極性環化反応および新しい環化反応により種々の indolizine および imidazo [1,2-a]pyridine誘導体を得ることができた。

さらに同様に thiazolium N-methylide類と ketenethioacetal誘導体の反応により imidazo [2,1-b]thiazole誘導体を得ることができた。

Pyridinium N-methylide類と ketenethioacetal誘導体との反応

電子吸引基を有する pyridinium 塩 (6 a-d) と ketenethioacetal誘導体 (7 a-c) をトリエチルアミン存在下反応させると、pyridinium N-allylide類 (8 a-g) が得られた。(Chart 2 参照)

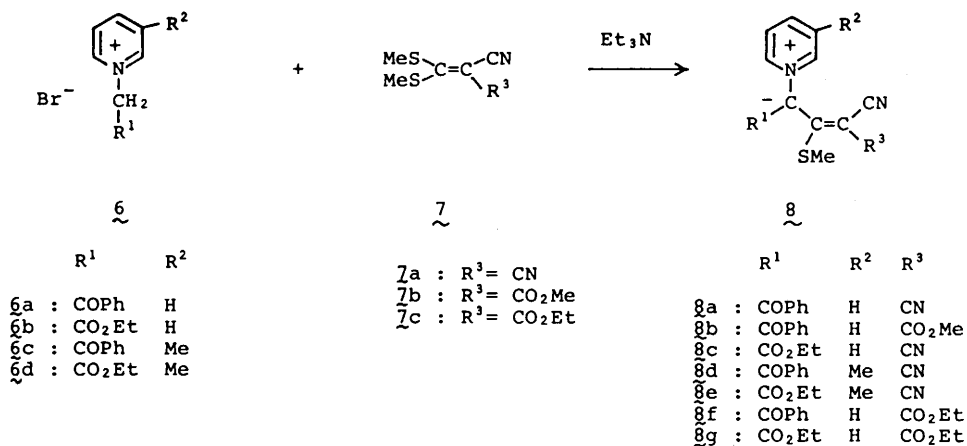


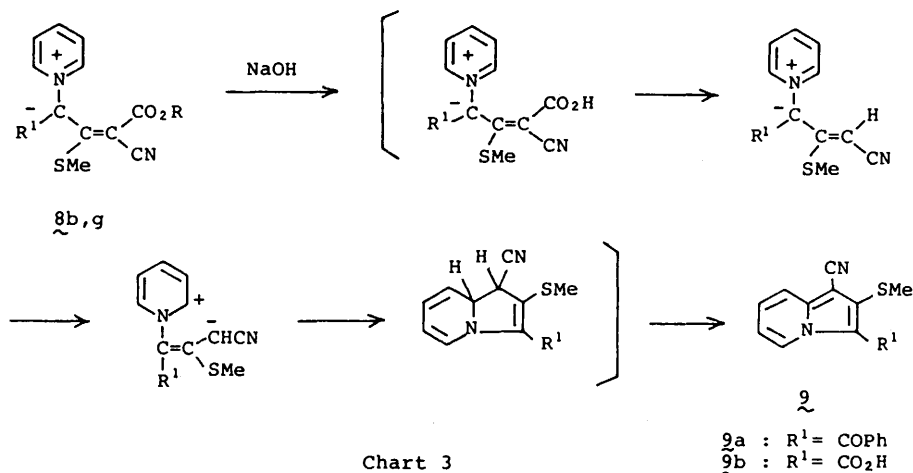
Chart 2

田村ら⁶⁾ 佐々木ら⁷⁾ および Pohjala⁸⁾ は pyridinium N-allylide類の1,5-双極性環化反応により indolizine誘導体を合成している。

著者も同様な閉環反応を試みたが、8はキシレン中加熱還流しても変化なく、安定な化合物である。そこで塩基による閉環反応を試みた。

8 b, g を NaOH 存在下, エタノール中 5 時間加熱還流すると indolizine 誘導体 (9 a, b) が得られた。一方, 置換基 R³ がシアノ基である 8 a, c-e を同様に NaOH で処理しても indolizine 誘導体は得られなかった。

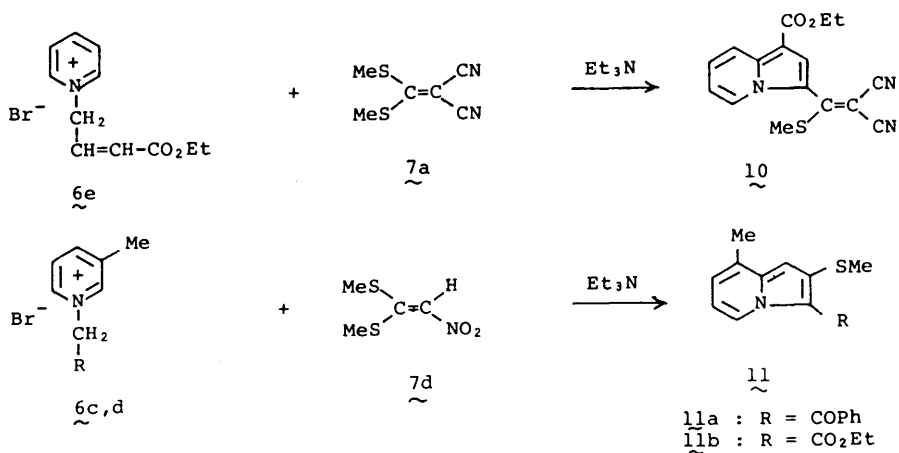
そのことより, 8 b, g はまずエステル基が加水分解され, さらに脱炭酸した pyridinium N-allylide となりその 1,5-双極性環化反応により 9 a, b となる反応機構が示唆される。(Chart 3 参照)



次に, 6e と 7a をトリエチルアミン存在下, エタノール中加熱還流すると, 一挙に 1,5-双極性環化反応が起きた vinylindolizine 誘導体 (10) を収率 32% で得た。

このことは pyridinium N-allylide のアリル基の 3 位に水素原子がある場合に, 1,5-双極性環化反応が起こることを示唆する。

そこで, 生ずる pyridinium N-allylide のアリル基の 3 位に水素原子を有すると考えられる, 6c, d と ketenethioacetal 誘導体 (7d) との反応を行なうと, 1,5-双極性環化反応が起き, さらにニトロ基が脱離した indolizine 誘導体 (11) を得ることができた。(Chart 4 参照)



2-Substituted pyridinium N-methylide類と ketenethioacetal 誘導体との反応

2位に活性な置換基であるメチル基を有する pyridinium 塩(6f, g) と ketenethioacetal 誘導体 (7a, c) とを K_2CO_3 存在下反応させると, pyridinium N-allylide 類は得られず, 6f, gの2位のメチル基と7が反応した2-allylidene-1,2-dihydropyridine 誘導体(12)および12がそのメチルチオ基の活性により分子内求核置換反応した indolizine 誘導体(13), さらに6gが分子内縮合し, 7a, cとの反応が起きたと考えられる3-vinylindolizine 誘導体(14)を得ることができた。

一方, 2-aminopyridinium 塩 (6h, i) と 7a, b を K_2CO_3 存在下反応させたが, 6h, iのアミノ基に7a, bが反応し, さらに閉環した imidazo [1,2-a]pyridine 誘導体は得られず, 6h, iの分子内縮合および7a, bとの反応が起きたと考えられる3-vinylimidazo [1,2-a]-pyridine 誘導体(15)を収率51—66%で得るのみだった。(Chart 5 参照)

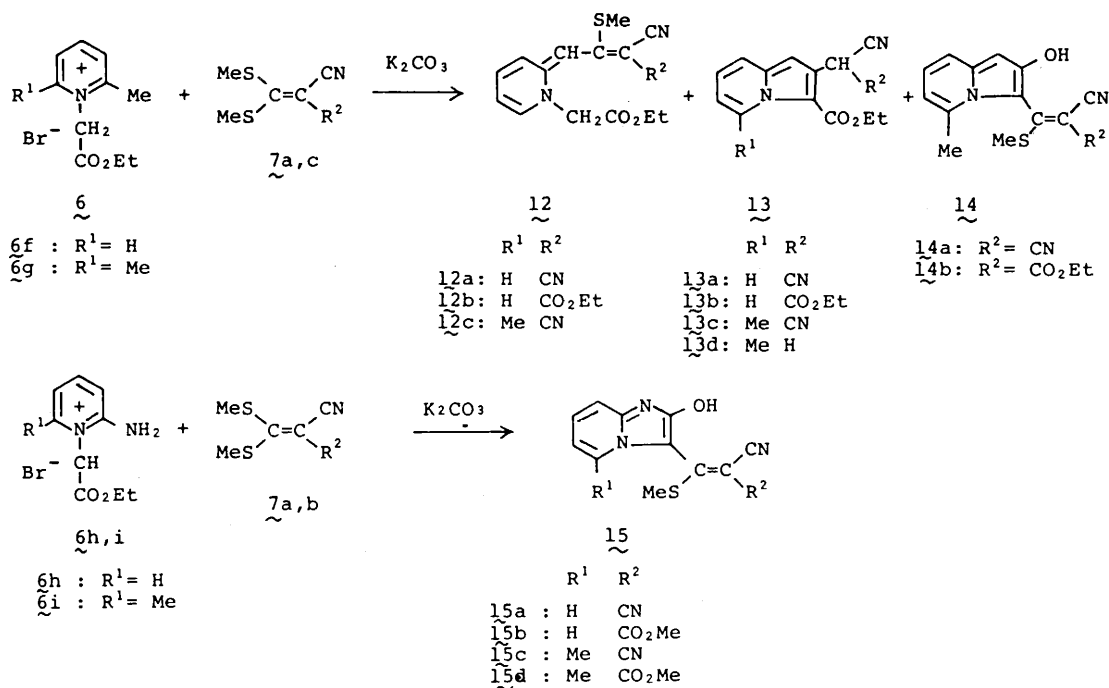


Chart 5

2-Substituted pyridinium N-methylide類と CS₂との反応

Kröbkeら⁹⁾ および小林ら¹⁰⁾ は pyridinium N-methylide 類と CS₂ および MeI との反応により, 分子内に ketenethioacetal 基を含む pyridinium 塩類を得ることを報告している。

そこで2位に活性な置換基であるメチル基またはアミノ基を持つ pyridinium N-methylide 類と CS₂ との反応を検討したところ, indolizine および imidazo [1,2-a]pyridine 誘導体を得られた。

6g を無水 tetrahydrofuran (THF) 中 NaH 存在下, CS₂ と反応させ, 生ずる Na 塩をメタノール中 Me₂SO₄ で処理すると indolizine-3-dithiocarboxylate 誘導体(16)を得た。

16を過剰の Me_2SO_4 と 100° で直接熔融し、続いて塩基存在下 malononitrile を反応させると; O-メチル化およびS-メチル化が起こり、さらに活性メチレンとメチルチオ基が置換した3-vinylindolizine 誘導体(17)を得ることができた。

17は14aのO-メチル化によっても得られた。

同様の反応により imidazo [1,2-a]pyridine 誘導体 (18, 19) を得ることができた。(Chart 6 参照)

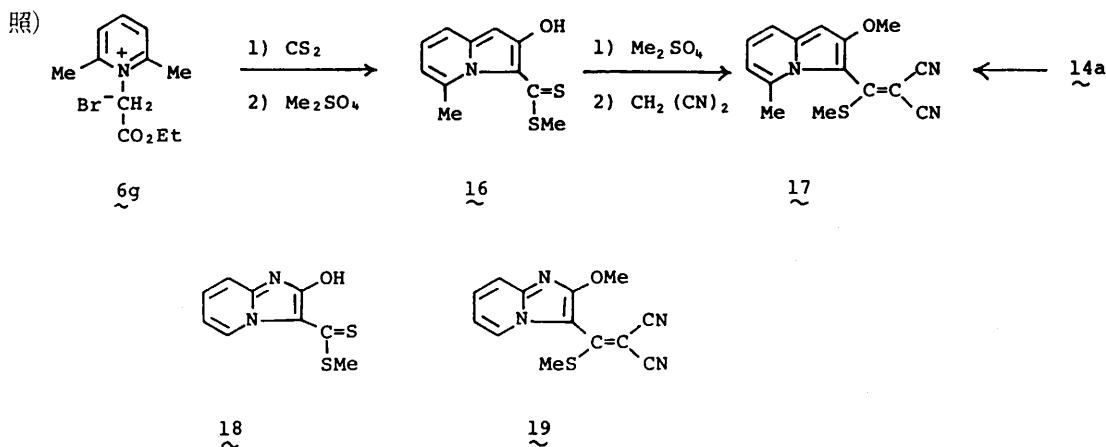


Chart 6

Imidazo [2,1-b]thiazole 誘導体の合成

Thiazolium N-methylide と ketenethioacetal 誘導体 (7a, b) との反応による、indolizine のイオウ類似体である imidazo- [2,1-b]thiazole 誘導体の合成を検討した。

2-Aminothiazolium 塩 **20** と 7a, b とを NaH 存在下、THF 中加熱還流すると、単に **20** の 2 位のアミノ基と 7a, b のメチルチオ基が置換した 2-imino-2,3-dihydrothiazole 誘導体 (**21a, b**) のみを収率 80—100% で得た。

21a, b を NaOMe 存在下、メタノール中 3 時間加熱還流すると、分子内でメチルチオ基と活性メチレンとが置換した imidazo [2,1-b]thiazole 誘導体 (**22a, b**) を収率 15—30% で得た。(Chart 7 参照)

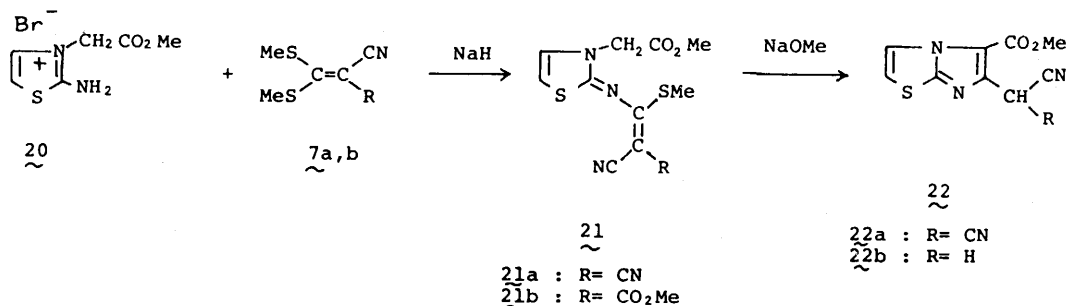


Chart 7

第 2 章 Cycl [3,3,2]azinone 誘導体の合成

Cycl [3,3,2]azinone 類は現在までその合成例は無く、トロポロンタイプの cycl [3,3,2]azine 誘導体の合成が報告されているのみである¹¹⁾

そこで、indolizine誘導体の縮合環化反応、および〔8+3〕付加環化反応を利用して、興味ある新しい化合物である cycl〔3,3,2〕azinone 類の合成を行なった。

3H-1,4-Diazacycl〔3,3,2〕azin-3-one 誘導体(28)の合成

小林らはすでに dimethyl dithiocarbimide 誘導体と α -ハロカルボニル化合物とにより、収率良く imidazo〔1,2-a〕pyridine 誘導体を得ることを報告している。¹²⁾

この反応を応用し、5位にメチル基を有する imidazo〔1,2-a〕pyridine 誘導体(25)を合成し、さらにその5位のメチル基の活性を利用して、その反応性の検討を行ない、28を合成した。(Chart 8 参照)

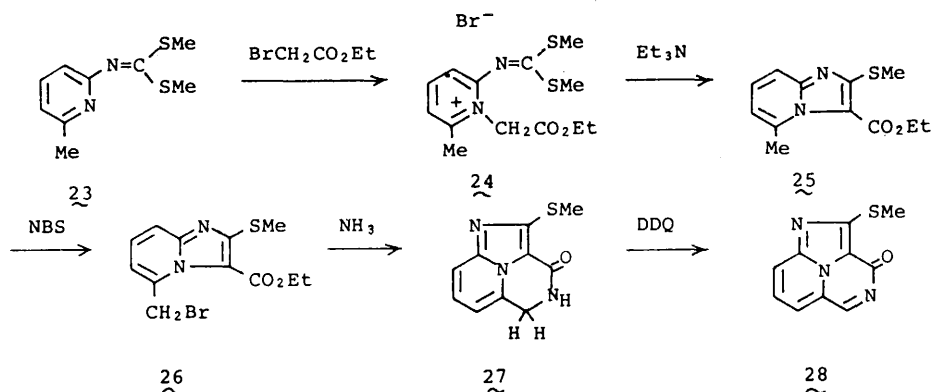


Chart 8

すなわち、dimethyl dithiocarbimide 誘導体(23)と ethyl bromoacetate を熔融し、生ずる pyridinium 塩 24 をトリエチルアミンで処理すると、メチルチオ基の分子内置換反応により閉環した 25 を収率 85% で得た。次に 25 の 5 位のメチル基を N-bromosuccinimide (NBS) でブロム化し 26 とし、さらにアンモニアと反応させると 4,5-ジヒドロ体(27)を得た。

27 をさらに 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) で脱水素することにより 2-methylthio-3H-1,4-diazacycl〔3,3,2〕azin-3-one(28)を合成できた。

3H-Cycl〔3,3,2〕azin-3-one 誘導体(32)の合成

2-Phenylindolizine(29)と dienophile として反応することが知られている tetrachlorocyclopropene (30)¹³⁾ との環化反応による cycl〔3,3,2〕azinone 誘導体の合成を検討した。

29 と 1/2 当量の 30 を反応させ、さらに AgClO₄ で処理すると trisindolizinylcyclopropenium cation 誘導体(31)を収率 82% で得た。一方、29 と 30 を反応させ、さらに KOH で処理すると 4,5-bisindolizinyl-3H-cycl〔3,3,2〕azin-3-one 誘導体(32)を収率 78% で得ることができた。(Chart 9 参照)

4H-Cycl〔3,3,2〕azin-4-one 誘導体の合成

鉄カルボニルあるいは銅粉、NaI 存在下、dibromoketone 類とジエン類との反応により〔4+3〕型の付加環化が起こることが報告されている。¹⁴⁾ この dienophile として有用な dibromoketone 類と 29 との付加環化反応による cycl〔3,3,2〕azinone 誘導体の合成を行なった。

すなわち 29 と α, α' -dibromodibenzylketone(33)とを Fe₂(CO)₉、あるいは銅粉、NaI 存在下反応させると、〔8+3〕付加環化が起きたテトラヒドロ体(34)を収率 34% で、34 がさらに脱水素された 4H-

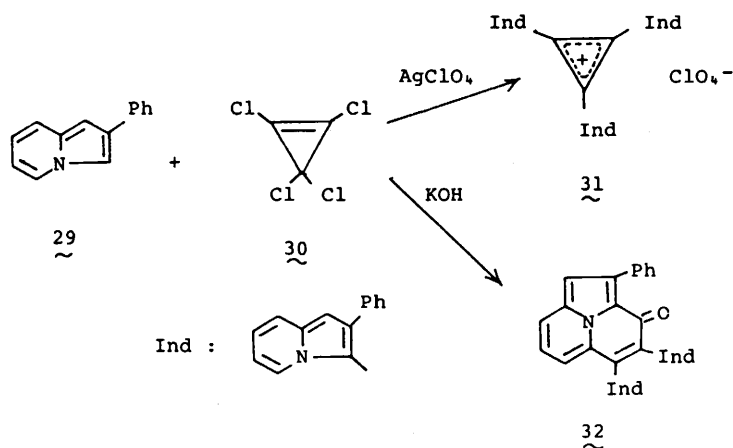


Chart 9

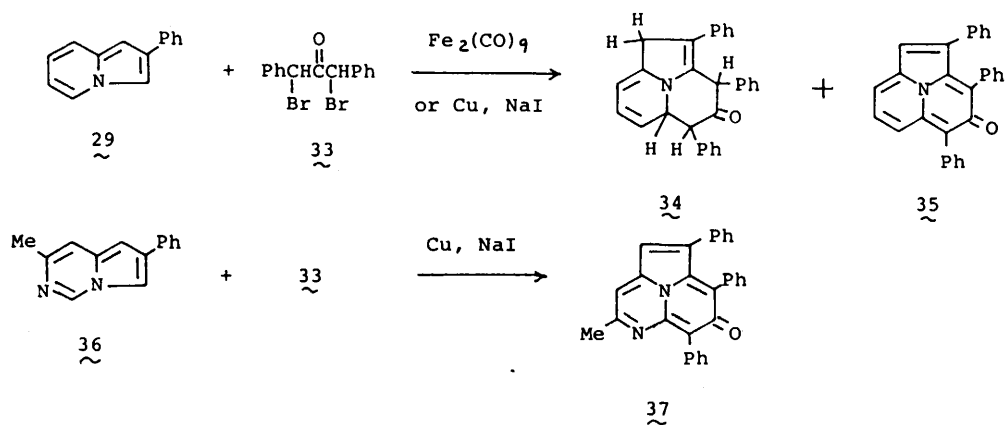


Chart 10

cycl- [3, 3, 2]azin-4-one誘導体(35)を収率10%で得た。

29のメチル置換体と33を同様に反応させると〔8+3〕付加環化が進行する。

しかし、29と α, α' -dibromodiethylketoneと同様に反応させても〔8+3〕付加環化体は得られず、単に29と3位および1,3位が置換されたindolizine誘導体を得るのみだった。

Pyrrolo [1, 2-c]pyrimidine誘導体(36)と33とを銅粉およびNaI存在下反応させると、〔8+3〕付加環化反応が起き、さらに脱水素された7H-1-azacycl [3, 3, 2]azin-7-one誘導体(37)を収率78%で得た。このとき37のテトラヒドロ体の生体は認められなかった。(Chart 10参照)

ここで得られたcycl[3, 3, 2]azinone類(35, 37)のIRスペクトルはそのテトラヒドロ体(34)が1700 cm^{-1} 付近に強いカルボニル基の吸収を示すのに比べ、1580—1630 cm^{-1} に非常に弱い吸収を示すのみで通常のカルボニル基の吸収が見られない。

これはカルボニル基が分極した35', 37'の構造の寄与が大きいものと考えられる。(Chart 11参照)

またそれらのpKa値をUVスペクトル法¹⁵⁾より測定すると、35はmethano [11] annulenone,¹⁶⁾ tropone¹⁷⁾と同じ-0.6, 37は-1.36という値が得られた。このことは37は35より分極構造の寄与が

大きいことを示す。

またそれらは酸性溶媒中、分極構造をとり 10π 電子系芳香族化合物となり、その $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいては環プロトンは低磁場シフトする。 CDCl_3 中では、**35**の環プロトンは6.92–7.84ppmに見られ、対応するmethano [11]annulenoneの環プロトンが6.0–7.2ppm (CCl_4)に見られるのに較べ、低磁場シフトしていることより、methano [11]annulenoneに較べて平面性が保たれ、芳香族性を有すると考えられる。

しかし、フェニル基のプロトンシグナルとの重なりのため、Bertelliら¹⁸⁾が指摘している結合定数の解析による芳香族性の定量的評価はできなかった。

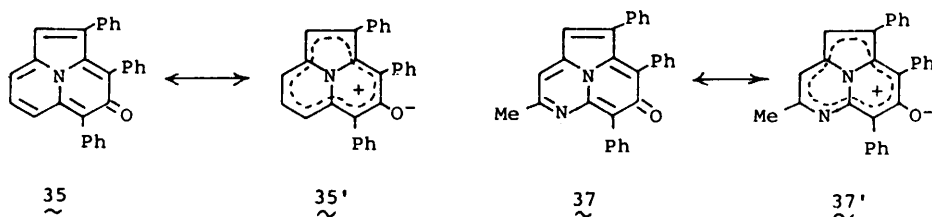


Chart 11

第3章 Cycl [3, 2, 2]azinophane誘導体の合成

一般にジチオール体とジブロム体とのカップリング反応により、ジスルフィド体が得られ、これを脱硫することにより積層化合物が容易に生成することが知られている¹⁹⁾ この反応を利用して cycl-[3, 2, 2]azinophane類を合成するため、cycl [3, 2, 2]azineのジブロム体の合成を検討した。

まずindolizine誘導体**38**とmethyl propiolateとをPd-C存在下反応させると、cycl [3, 2, 2]azine誘導体**39**を収率27%で得た。

39を LiAlH_4 で還元し、ジアルコール体**40**を収率73%で得た。

40は熱および酸に非常に不安定であり、そのため種々のブロム化を試みたが、対応するジブロム体は得られなかった。(Chart 12参照)

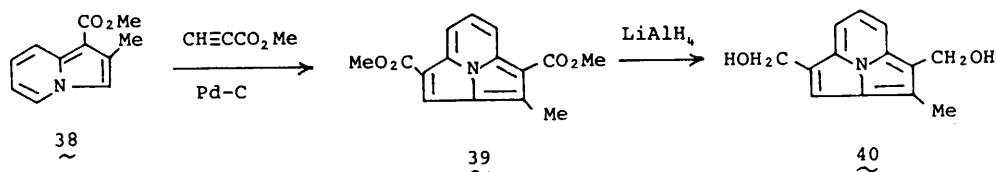


Chart 12

そこで、biscycl [3, 3, 2]azine誘導体からの合成ルートを検討した。

すなわち、2-bromoethylpyridineを金属Naを用いカップリングさせ1, 4-di (2-pyridyl) butane**41**を収率50%で得た。

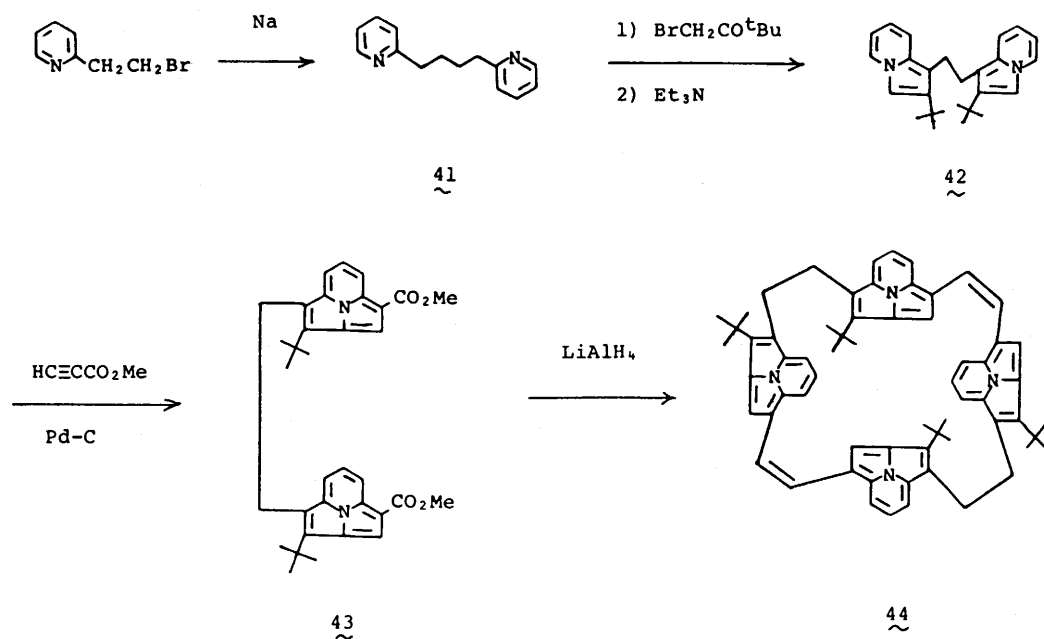
41とbromomethyl t-butylketoneを反応させbispyridinium塩とし、さらにトリエチルアミンで処理するとbisindolizine誘導体**42**を収率30%で得た。**42**とPd-C存在下methyl propiolateとの反応に

より bicycl [3, 2, 2]azine 誘導体(43)を合成できた。

さらに LiAlH_4 を用いて 43 のエステル基の還元を行なったが、アルコール体は得られず、アルコール体がさらに分子間縮合したと考えられる [2, 2, 2, 2] (1, 4) cycl [3, 2, 2]azinophane 誘導体(44)を収率40%で得た。(Chart 13参照)

44は250°で分解する黄色結晶であり、 CHCl_3 および CH_2Cl_2 を除く殆んどの有機溶媒(アセトン、メタノール、THF、DMF等)に不溶で、酸に非常に不安定であり。溶液状態では溶媒中の微量の酸の存在のため黒変し、不溶のタール状となる。

44の ^1H NMRスペクトルは3.75ppmにメチルプロトン、4.90ppmにビニルプロトン、7.45—7.72ppmに cycl [3, 2, 2]azine環のプロトンのシグナルをそれぞれ示した。



結 論

1) Pyridinium N-methylideと ketenethioacetalあるいは二硫化炭素との反応による、indolizine 誘導体の新しい一般的な合成法を見出した。

さらに、thiazolium N-methylideと ketenethioacetalとの反応により、imidazo [2, 1-b]thiazole 誘導体を合成できた。

2) Indolizine類の縮合環化および [8 + 3] 付加環化反応により、構造化学的に興味を持たれる 3H-cycl [3, 3, 2]azin-3-one 誘導体、4H-cycl [3, 3, 2]azin-4-one 誘導体およびそれらの窒素類似体の合成に初めて成功した。

またそれらは各種機器データより、基底状態において、 10π 電子系芳香族化合物となる、カルボ

ニル基が分極した非局在化構造の寄与が大きいことを明らかにした。

3) Bisindolizine誘導体の付加環化反応により fiscycl [3, 2, 2]azine誘導体を得た。

さらにその還元反応により, 新奇な大環状化合物である [2, 2, 2, 2] (1, 4) cycl [3, 2, 2]azino-
phane誘導体を合成できた。

引用文献

- 1) a) W. L. Mosby, "Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms" Part I, Interscience, New York and London, p. 239 (1961).
b) K. Matsumoto, Yukigoseikagaku, **32**, 731 (1974).
c) F. J. Swinbourne, Adv. Heterocycl. Chem., **23**, 103 (1978).
- 2) V. Boekelheide and R. J. Windgassen, Jr., J. Am. Chem. Soc., **80**, 2020 (1958).
- 3) a) D. Farquhar and D. Leaver, Chem. Commun., **1969**, 24.
b) H. Awaya, C. Maseda, R. Natsuki, Y. Matsuda and G. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **22**, 2765 (1974).
c) G. Kobayashi, Y. Matsuda, Y. Tominaga, C. Maseda, and H. Awaya, *ibid.*, **23**, 2759 (1975).
d) K. Kurata, M. Matsuo, H. Awaya, Y. Tominaga, Y. Matsuda, and G. Kobayashi, *ibid.*, **23**, 1629 (1975).
e) O. Ceder and M. L. Sumuelsson, Acta Chem. Scand., **27**, 3264 (1973).
- 4) M. J. S. Dewar and N. Trinagestic, J. Chem. Soc., A, **1969**, 1754.
- 5) a) T. Takeshima, N. Fukada, T. Muraoka, and T. Miyauchi, Yukigoseikagaku, **31**, 808 (1973).
b) G. D. Thlorn and R. A. Ludwig, "The Dithiocarbamate and Related Compounds," Elsevier Publishing Co., New York, 1962.
- 6) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, and M. Ikeda, Tetrahedron, **28**, 21 (1972).
- 7) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, and G. Ito, *ibid.*, **28**, 4947 (1972).
- 8) E. Pohjala, Tetrahedron Lett., **1972**, 2585.
- 9) F. Kröhnke and H. H. Steuernagel, Chem. Ber., **97**, 1118 (1964).
- 10) Y. Tominaga, Y. Miyake, H. Fujito, Y. Matsuda and G. Kobayashi, Yakugaku Zasshi, **97**, 927 (1977).
- 11) W. K. Gibson, D. Leaver, J. E. Roff and C. W. Cumming, Chem. Commun., **1967**, 214.
- 12) C. Maseda, M. Sone, Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda and G. Kobayashi, Yakugaku Zasshi, **94**, 839 (1974).
- 13) D. C. F. Law and S. W. Tobey, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2367 (1968).
- 14) a) R. Noyori, Y. Hayakawa, M. Funakura, H. Takaya, S. Murai, R. Kobayashi and S. Tsutsui, *ibid.*, **94**, 7207 (1972).

- b) G. Fierz, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.*, **13**, 410 (1974).
- 15) H. Hosoya and S. Nagakura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 1414 (1966).
- 16) W. Grimme, J. Reisdorff, W. Junemann and E. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6335 (1970).
- 17) T. Nozoe, *Kagakutokogyo*, **23**, 1547 (1970).
- 18) D. J. Bertelli and T. G. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5280 (1969).
- 19) J. Bruhin and W. Jenny, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1215.

論文の審査結果の要旨

倉田君は先づ、ピリジニウムN-メチリドとケテンチオアセタールの反応によってN-アリライドを経由してインドリチン誘導体を合成する方法を開発した。更に2及び2'位にアルキル及びNH₂を有するピリジニウム塩とケテンチオアセタールの反応で3-ヴィニルインドリチン誘導体及び3-ビニルイミダゾ [1,2-a]ピリヂン誘導体を合成した。又チアゾール四級塩より出発すればイミダゾ [2,1-b]チアゾール誘導体を得る。

次にサイクル [3,2,2]アヂノンを得る為、5位にメチル基を有するイミダゾ [1,2-a]ピリヂン誘導体より、NBS Br化, NH₃による環化, DDQ酸化を経て目的物の合成に成功した。

更に4H-サイクル [3,3,2]アヂン-4-オンの合成をもインドリチンと α . α' -チプロモチベンチルケトンとの反応を, Fe₂(CO),あるいはCu/Naを存在下に成功させた。

以上の諸反応はインドリチン合成及び如上の三環性ヘテロ環化合物の合成に有用であり, 博士号請求に値するものとする。