

原 報

4*H*-1,3-Oxazin-4-one 誘導体の環変換反応を利用した
Azaphenanthrene 誘導体の合成

大内 秀一, 川田 陽子, 森田 恭夫, 山本 豊, 高畑 廣紀

Synthesis of Azaphenanthrene Derivatives Using Ring-transformation of
4*H*-1,3-Oxazin-4-one Derivatives

Hidekazu OUCHI, Yoko KAWATA, Yasuo MORITA, Yutaka YAMAMOTO, and Hiroki TAKAHATA

(Received November 22, 2003)

Reactions of 4*H*-1,3-oxazin-4-ones with cyclic ketones such as α -tetralone, β -tetralone, and $\Delta^{(9)}$ -octalone-2 afforded 9,10-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-ones, 5,6-dihydrobenz[*h*]isoquinolin-3(2*H*)-ones, and 6,7,8,9,10-pentahydrobenz[*g*]isoquinolin-3(2*H*)-ones, respectively.

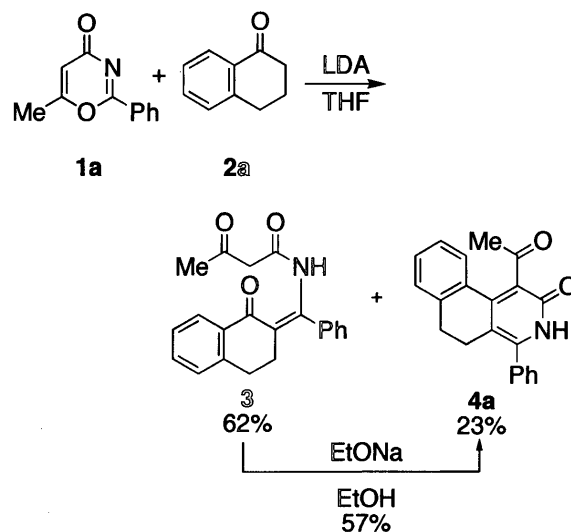
Key words — 4*H*-1,3-oxazin-4-one; cyclic ketone; azaphenanthrene; ring-transformation; isoquinolin-3(2*H*)-one

Azaphenanthrene 誘導体は天然物の構成成分であり, ¹⁾ 薬理的にも面白い特性を有する化合物であることが知られている。^{2,3)}

当研究室では, 4*H*-1,3-oxazin-4-one 誘導体 **1** と各種の求核試薬との反応を種々検討し, 多置換 pyridine あるいは pyrimidine など種々の含窒素複素環化合物の効率的な合成法を確立してきた。⁴⁻⁹⁾ 今回, **1** の環変換反応の研究の一環として, azaphenanthrene 誘導体の合成を行った。

まず, lithium diisopropylamide (LDA) を塩基として用い, 2-phenyl-6-methyl-4*H*-1,3-oxazin-4-one (**1a**) と α -tetralone (**2a**) の反応を検討した。Tetrahydrofuran (THF) 中 1.1 当量の LDA 存在下で **1a** と **2a** を反応させると, **2a** の 2 位が **1a** の 2 位の炭素を攻撃し, 次いで oxazine 環が開環して生成した *N*-((1-oxo-3,4-dihydronaphthalen-2(1*H*)-ylidene)(phenyl)-methyl)acetoacetamide (**3**) が 62% の収率で, さらに **3** が Dieckmann 型の縮合により閉環した 4-acetyl-1-phenyl-9,10-dihydrobenz[*f*]-isoquinolin-3(2*H*)-one (**4a**) が 23% の収率で得られた。Acetoacetamide 体 **3** は ethanol 中

sodium ethoxide で処理することで, 閉環体 **4a** に 57% の収率で変換できた。成績体 **3** および **4a** の構造は MS スペクトル, IR スペクトル, および ¹H-NMR スペクトルにより決定した (Chart 1)。



次に, 塩基を potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK) に代えて反応を検討した。すなわち,

THF 中 1.2 当量の *t*-BuOK 存在下で **1a** と **2a** を反応させると, acetoacetamide 体 **3** は得られず, 環変換反応が一気に進行した **4a** が 64% の収率で得られた. Oxazine **1a** を 2-isopropyl-6-methyl-4*H*-1,3-oxazin-4-one (**1b**) および 6-methyl-2-*n*-propyl-4*H*-1,3-oxazin-4-one (**1c**) に代え, **2a** との反応を同様の条件で行ったところ, 4-acetyl-1-isopropyl-9,10-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-one (**4b**) および 4-acetyl-1-*n*-propyl-9,10-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-one (**4c**) がそれぞれ 45% および 33% の収率で得られた. 成績体 **4b, c** の構造は各スペクトルデータ (MS, IR, ¹H-NMR) により決定した (Chart 2).

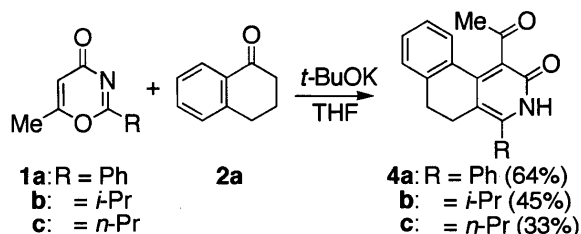


Chart 2

2a を β -tetralone (**2b**) に代えて反応を検討した. THF 中 1.2 当量の *t*-BuOK 存在下 **1a** と **2b** とを反応させると, 4-acetyl-1-phenyl-5,6-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-one (**4d**) が 84% の収率で得られた. **2b** の反応部位は α 位と β 位の 2 つ存在するが, 一般に α 位のプロトンの方の酸性度が高いため, ^{10,11} 反応は α 位で進行したと考えられる. Oxazine **1b** と **2b** との反応を同様の条件で行ったところ, 4-acetyl-1-isopropyl-5,6-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-one (**4e**) が 45% の収率で得られた (Chart 3).

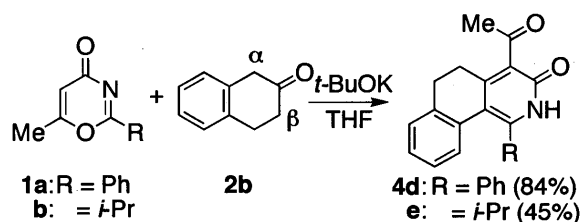


Chart 3

成績体 **4d, e** の構造は, 各スペクトルデータ (MS, IR, ¹H-NMR) により決定した. 特に, 成績体 **4d** の ¹H-NMR において, 9, 10 位のプロトンが自由回転出来ない 1 位 phenyl 基の環の真上に位置するため (Fig. 1), ¹² その anisotropy により 9, 10 位のシグナルが通常より高磁場側にシフトした 6.67-6.93 ppm (2H, m) に観察されたことからこの構造が支持される.

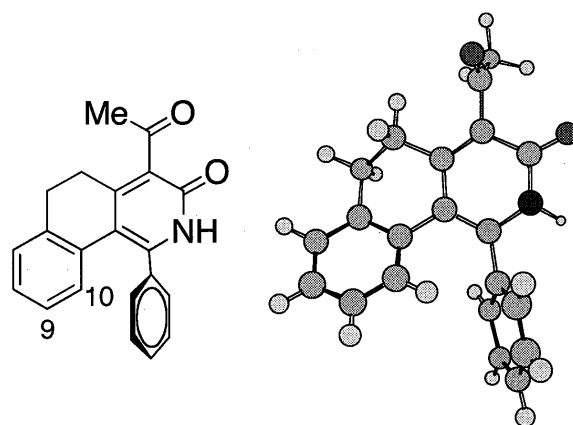


Fig. 1

最後に $\Delta^{(9)}$ -octalone-2 (**2c**) を用いて反応を検討した. THF 中 1.2 当量の *t*-BuOK 存在下, **1a** と **2c** を反応させると, 4-acetyl-1-phenyl-6,7,8,9,10-pentahydrobenz[*g*]isoquinolin-3(2*H*)-one (**4f**) が 16% の収率で得られた. 成績体 **4f** の構造は各スペクトルデータ (MS, IR, ¹H-NMR) により決定した (Chart 4).

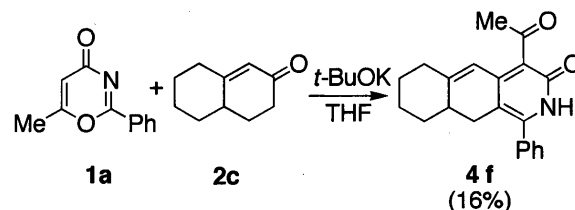


Chart 4

以上, 4*H*-1,3-oxazin-4-one **1a-c** と **2a, 2b**, および **2c** の反応を行い, azaphenanthrene 誘導体の 9,10-dihydrobenz[*f*]isoquinolin-3(2*H*)-one 体 **4a-c**, 5,6-dihydrobenz[*h*]isoquinolin-3(2*H*)-one 体 **4d, e**, および 6,7,8,9,10-pentahydrobenz[*g*]isoquinolin-3(2*H*)-one 体 **4f** の合成を達成した.

実験の部

融点はすべて未補正であり、三田村理研工業 Mel-Temp 融点測定装置を用いて測定した。IR スペクトルは Perkin Elmer 1600 series FT-IR spectrophotometer を用いて測定した。電子イオン化 (EI)- および高分解能 (HR)-MS スペクトルは JEOL JMS-DX 303/JMA-DA 5000 spectrometer を用いて測定した。元素分析値は Perkin-Elmer CHN 2400 Elemental Analyzer を用いて測定した。¹H-NMR スペクトルは JEOL JNM-PMX 60S₁ spectrometer および JEOL JNM-EX 270 spectrometer を使用し、化学シフトは tetramethylsilane [(CH₃)₄Si] を内部標準物質として (CH₃)₄Si からの ppm で示した。¹H-NMR の略号として s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet) および br(broad) を用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは充填剤に Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) を使用した。

一般操作法

窒素気流下, *tert*-BuOK (0.67 g, 6 mmol) の THF (15 mL) 懸濁液に室温で双環性ケトン **2a-c** (5 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下する。室温で 30 分攪拌後, oxazine **1a-c** (5 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下し, 室温で一晩攪拌する。反応液に 10 % HCl を加え酸性とし, 次いで, 反応液を減圧下溶媒留去する。残渣を chloroform (50 mL × 3) で抽出し, chloroform 層を合わせて, 無水 MgSO₄ で乾燥, 濾過, 減圧下溶媒留去する。残渣を再結晶により精製する。

4-Acetyl-1-phenyl-9,10-dihydrobenz[f]-isoquinolin-3(2H)-one (**4a**)

1) 窒素気流下, diisopropylamine (1.11 g, 11 mmol) の THF (20 mL) 溶液に -75 °C で *n*-BuLi (6.87 mL, 11 mmol) を滴下する。滴下後 30 分攪拌し, **2a** (1.43 g, 10 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下する。1 時間攪拌後, oxazine **1a** (1.87 g, 10 mmol) の THF (30 mL) 溶液を滴下する。滴下後, 徐々に室温に戻し, 一晩攪

拌する。反応液に 10 % HCl を加え酸性とし, 反応液を減圧下溶媒留去後, chloroform (50 mL × 3) で抽出する。Chloroform 層を無水 MgSO₄ で乾燥, 濾過, 減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane-ethyl acetate = 2 : 1) に付し, *N*-((1-oxo-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-ylidene)(phenyl)methyl)acetamide (**3**, 2.07 g, 収率 62%) および **4a** (725 mg, 収率 23%) を得る。

金属 Na (0.713 g, 31.3 mg atom) を無水 ethanol (50 mL) に溶かした溶液に **3** (2.07 g, 6.2 mmol) の無水 ethanol (50 mL) 溶液を滴下し, 室温で一晩攪拌する。反応液に 10 % HCl を加え酸性とし, 反応液を減圧下溶媒留去後, chloroform (30 mL × 3) で抽出する。Chloroform 層を無水 MgSO₄ で乾燥, 濾過, 減圧下溶媒留去する。残渣を acetic acid より再結晶し **4a** (1.12 g, 収率 57%) を得る。

3 : IR (neat) cm⁻¹ : 2980 (NH), 1734 (C=O), 1750 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00 (1.1H, s, =C(-OH)-CH₃), 2.33 (1.9H, s, -CO-CH₃), 2.34-3.15 (4H, m, -(CH₂)₂-), 3.49 (1.3H, s, -CO-CH₂-CO-), 5.13 (0.3H, s, -C(-OH)=CH-CO-), 7.00-7.66 (9H, m, 5,6,7,8-ring proton), 8.00-8.27 (1H, br, NH), 12.83-13.10 (0.4H, br, -OH). HR-MS *m/z* : 333.1349 (M⁺, Calcd for C₂₁H₁₉NO₃; 333.1365).

4a : mp > 300 °C. IR (KBr) cm⁻¹ : 2843 (NH), 1626 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃+CF₃CO₂D) δ : 2.61 (3H, s, -CO-CH₃), 3.01 (4H, s, -(CH₂)₂-), 7.43-7.74 (9H, m, 5,6,7,8-ring proton, -C₆H₅). HR-MS *m/z* : 315.1259 (M⁺, Calcd for C₂₁H₁₇NO₂; 315.1259).

2) Oxazine **1a** (0.94 g, 5 mmol) および **2a** (0.73 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する。得られた残渣を acetic acid より再結晶し **4a** (1.01 g, 収率 64%) を得る。

4-Acetyl-1-isopropyl-9,10-dihydrobenz[f]-isoquinolin-3(2H)-one (**4b**)

Oxazine **1b** (0.77 g, 5 mmol) および **2a** (0.73 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する。得られた残渣を ethyl acetate より再結晶し

て **4b** (633 mg, 収率 45%) を得る. mp 257-258 °C (dec.). IR (KBr) cm^{-1} : 2968 (NH), 1690 (C=O), 1619 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 2.40-3.53 (8H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2-$), 7.30 (4H, s, 5,6,7,8-ring proton), 10.83-11.77 (1H, br, NH). EI-MS m/z : 281 (M^+). Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 76.87; H, 6.76; N, 4.98. Found: C, 76.81; H, 6.83; N, 4.96.

4-Acetyl-1-*n*-propyl-9,10-dihydrobenz[*f*]-isoquinolin-3(2*H*)-one (**4c**)

Oxazine **1b** (0.77 g, 5 mmol) および **2a** (0.73 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する. 得られた残渣を ethanol より再結晶して **4c** (464 mg, 収率 33%) を得る. mp 256-257 °C (dec.). IR (KBr) cm^{-1} : 2957 (NH), 1694 (C=O), 1634 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.40-2.00 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.53 (3H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.50-2.80 (6H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-$), 7.30 (4H, s, 5,6,7,8-ring proton), 10.83-11.77 (1H, br, NH). HR-MS m/z : 281.1441 (M^+ , Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; 281.1416).

4-Acetyl-1-phenyl-5,6-dihydrobenz[*h*]-isoquinolin-3(2*H*)-one (**4d**)

Oxazine **1a** (0.94 g, 5 mmol) および **2a** (0.73 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する. 得られた残渣を methanol より再結晶し **4d** (1.33 g, 収率 84%) を得る. mp > 300 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 2898 (NH), 1684 (C=O), 1630 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 2.81 (3H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.91 (4H, s, $-(\text{CH}_2)_2-$), 6.67-6.93 (2H, m, 9,10-ring proton), 7.17-7.26 (2H, m, 7,8-ring proton), 7.40-7.59 (5H, m, $-\text{C}_6\text{H}_5$). EI-MS m/z : 315 (M^+). Anal. Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 79.98; H, 5.43; N, 4.44. Found: C, 79.98; H, 5.23; N, 4.36.

4-Acetyl-1-isopropyl-5,6-dihydrobenz[*h*]-isoquinolin-3(2*H*)-one (**4e**)

Oxazine **1b** (0.77 g, 5 mmol) および **2a** (0.73 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する. 得られた残渣を ethanol より再結晶し **4e**

(633 mg, 収率 45%) を得る. mp 268-270 °C (dec.). IR (KBr) cm^{-1} : 2898 (NH), 1681 (C=O), 1633 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, d, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 2.68 (4H, s, $-(\text{CH}_2)_2-$), 2.76 (3H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 3.33-4.01 (1H, m, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 7.24-7.33 (4H, m, 7,8,9,10-ring proton), 12.17-12.70 (1H, br, NH). HR-MS m/z : 281.1377 (M^+ , Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; 281.1416).

4-Acetyl-1-phenyl-6,7,8,9,10-pentahydrobenz[*g*]-isoquinolin-3(2*H*)-one (**4f**)

Oxazine **1a** (0.94 g, 5 mmol) および **2c** (0.75 g, 5 mmol) を用いて一般操作法に従って処理する. 得られた残渣を ethyl acetate より再結晶し **4f** (256 mg, 収率 16%) を得る. mp 253-255 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3382 (NH), 1625 (C=O), 1634 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-2.85 (11H, m, cyclohexane ring proton), 2.43 (3H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 6.56 (1H, s, $=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 7.46 (5H, s, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 11.69-11.80 (1H, br, NH). HR-MS m/z : 319.1583 (M^+ , Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$; 319.1573).

引用文献

- 1) "Studies in Natural Products Chemistry," Vol. 1, ed. by Rahman A.-U., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1988.
- 2) Ishii H., Ichikawa Y., Kawanabe E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2283-2289.
- 3) Hirota T., Sasaki K., Yamamoto H., Katsu T., *Heterocycles*, **26**, 3211-3220 (1987).
- 4) Yamamoto Y., Morita Y., *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **50**, 887-898 (1992).
- 5) Yamamoto Y., Morita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 975-981 (1985).
- 6) Yamamoto Y., Morita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2555-2559 (1984).
- 7) Kato T., Katagiri N., Yamamoto Y., *Heterocycles*, **14**, 1333-1403 (1980).
- 8) Yamamoto Y., Azuma Y., Miyakawa K., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1825-1831 (1978).

-
- 9) Kato T., Yamamoto Y., Kondo M., *Heterocycles*, **3**, 293-296 (1975).
- 10) Chassaing C., Haudrechy A., Langlois Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8805-8809 (1999).
- 11) Kouvarakis A., Katerinopoulos H. E., *Synth. Commun.*, **25**, 3035-3044 (1995).
- 12) 成績体 **4d** の最安定構造は, MOPAC 97 の PM3 法を用いて計算した (使用ソフト: Chemdraw ultra 6.0/Chem 3D Pro 5.0).