

シクラジンの化学

松田 芳郎

長崎大学環境科学部, 〒852-8521 長崎市文教町 1-14

The Chemistry of Cyclazines

Yoshiro MATSUDA

Faculty of Environmental Studies, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

(Received July 26, 2001; Accepted September 5, 2001)

This review summarizes our studies on the development of the syntheses of cyclazine derivatives. These studies involve the following four main subjects; 1) the studies on cycl[3.2.2]azine derivatives; 2) the studies on cycl[3.3.2]azinone derivatives; 3) the studies on azacycl[3.3.3]azine derivatives; 4) the studies on cyclazinophane derivatives.

Key words—cycl[3.2.2]azine; cycl[3.3.2]azinone; azacycl[3.3.3]azine; cyclazinophane

はじめに

Hückel が「平面で単環性共役ポリエンが $(4n+2)$ 個の π 電子 (n は整数) を含むとき, 系は安定化する. すなわち, 芳香族性を有する」として, Hückel 則を提案して以来, 数多くの芳香族化合物, 反芳香族化合物の研究がされてきた.¹⁾ その中で, Boekelheide ら²⁾ は環状ポリエチレンの中心部に窒素原子を導入し, 環を中心に向かって引き締め, 平面構造をとりやすく, 環内水素の反発を解消した周辺共役 10π 電子系化合物 pyrido[2.1.6-*cd*]pyrrolidine (**1**) を合成し, **1** が芳香族化合物であることを明らかにした. その際, **1** を cycl[3.2.2]azine と命名することを提唱した. その後, 苦勞の末, Farquhar ら³⁾ は周辺共役 12π 電子系化合物 cycl[3.3.3]azine (**2**) の合成に成功した. 化合物 (**2**) の ¹H-NMR スペクトルにおいて環プロトンのシグナルが 2.07, 3.65 ppm と高磁場に認められることから, **2** は反芳香族化合物であることが明らかにされた. その後, 多くの cyclazine 類が合成され総説⁴⁻⁶⁾ も書

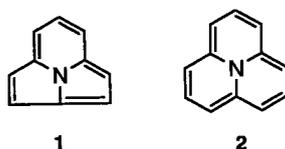
かれている. 本論文では cycl[3.2.2]azine 誘導体, cycl[3.3.2]azinone 誘導体, azacycl[3.3.3]azine 誘導体, cyclazinophane 誘導体の合成とそれらの反応性について筆者らの研究^{5,7-34)} を中心に紹介する.

1. Cycl[3.2.2]azine 誘導体の研究

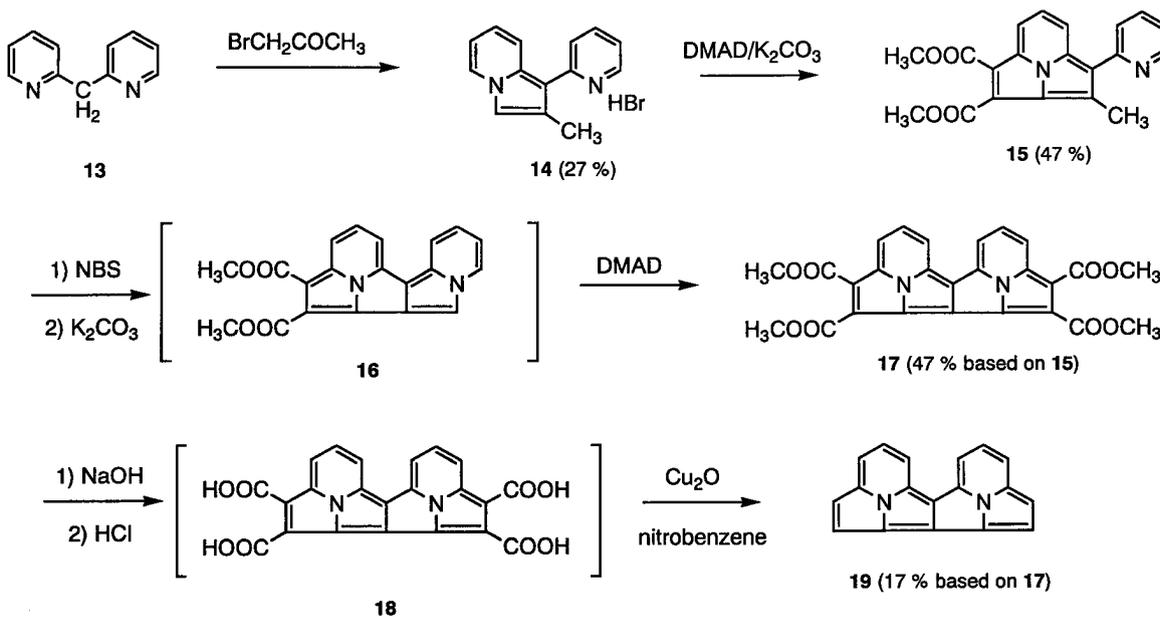
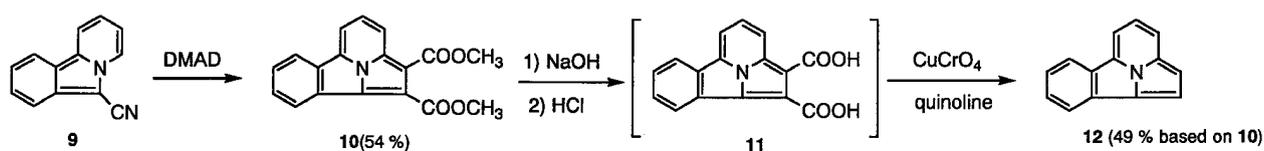
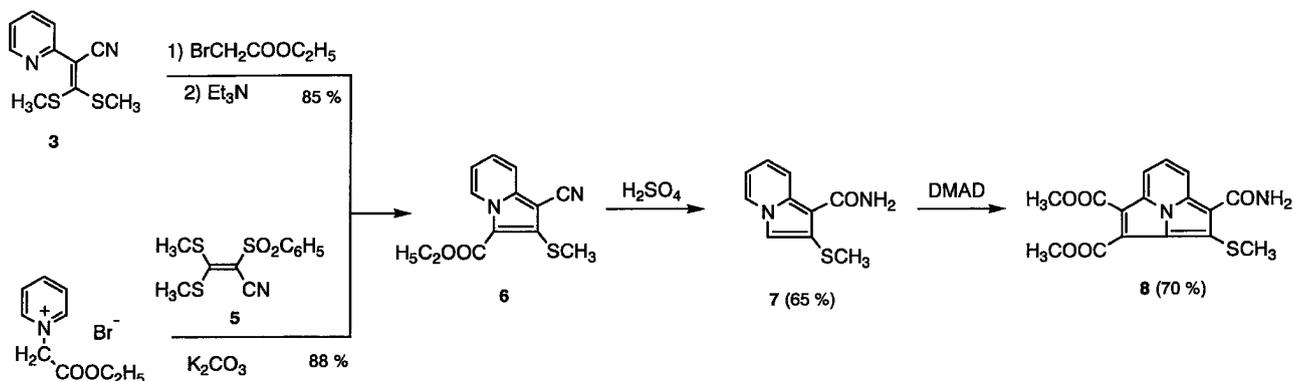
筆者らは pyridine 核を持つ ketene dithioacetal (**3**) の利用研究の一環として **3** と ethyl bromoacetate との反応を行い高収率で indolizine 誘導体 (**6**) を合成できることを見出した. なお現在では, pyridinium 塩 (**4**) と 3,3-bismethylthio-2-benzenesulfonylacrylonitrile (**5**) との反応により indolizine 誘導体 (**6**) を得るという比較的応用範囲の広い方法で合成している.³⁵⁾ 次に, **6** を濃硫酸で処理し酸アミド体 (**7**) とし, 続いて **7** と dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) との反応から cycl[3.2.2]azine 誘導体 (**8**)^{7,9)} を合成した. 一般に芳香族化合物は求核置換反応が生じにくいと言われているように, 得られた **8** は amine 類との反応が進行しなかった (Chart 1).

芳香族化合物の研究の中で, benzene, naphthalene, anthracene などのように, annulene に annulene が縮環した annulenoannulene の合成を行い, 縮環の影響について検討されている.¹⁾

そこで, 筆者らも cycl[3.2.2]azine (**1**) に benzene が縮環した benzocycl[3.2.2]azine (**12**),²³⁾ **1** が縮環した cycl[3.2.2]azinocycl[3.2.2]azine (**19**)³²⁾ の

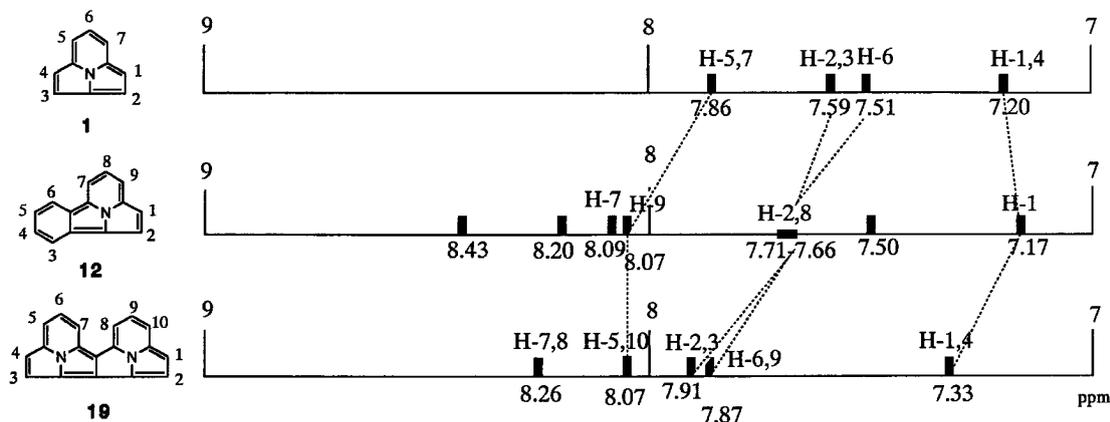
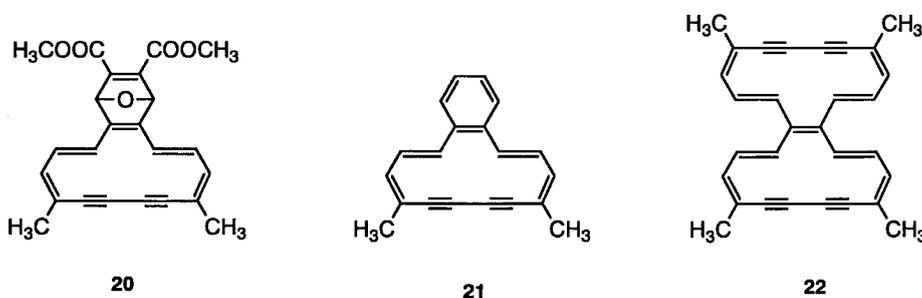


Scheme 1.



合成を行った。まず、**12**の合成は松本ら³⁶⁾が合成している benzindolizine 誘導体 (**9**) と DMAD から benzocycl[3.2.2]azine 誘導体 (**10**) とし加水分解後、CuCrO₄ と quinoline 中で還流して、脱炭酸反応を行って母核の **12** とした (Chart 2)。Cycl[3.2.2]azinocycl[3.2.2]azine (**19**) の合成は次のように行った。Bispyridylmethane (**13**) と bromoacetone との反応で pyridylindolizine 誘導体 (**14**) とし、

続いて、DMAD との反応で pyridylcycl[3.2.2]azine 誘導体 (**15**) とした。化合物 (**15**) のメチル基を NBS でブロム化後、K₂CO₃ で処理し中間に生成する **16** を単離精製することなく、DMAD との反応を行うと tetramethyl cycl[3.2.2]azinocycl[3.2.2]azinotetracarboxylate (**17**) が合成できた。化合物 (**17**) を加水分解後、Cu₂O を用いて脱炭酸反応を行って目的の **19** を合成した (Chart 3)。

Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ Spectra of 1, 12, and 19

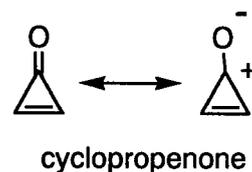
Scheme 2.

Figure 1 に 1, 12, 19 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示した. Figure 1 から明らかなように $\text{cyclo}[3.2.2]\text{azine}$ (1) に benzene 環, 次いでもう 1 つの $\text{cyclo}[3.2.2]\text{azine}$ 環が縮環すると環プロトンのシグナルは低磁場側にシフトしている. このことから反磁性環電流の誘起は $19 > 12 > 1$ の順になっている. ここで, Cresp と Sondheimer³⁷⁾ は bisdehydro[14]annulene (20), benzobisdehydro[14]annulene (21), bisdehydro[14]annulene bisdehydro[14]annulene (22) の合成を報告している. その報告の中で, [14]annulene (20) に benzene 環やもう 1 つの [14]annulene 環が縮環すると母核の [14]annulene よりも芳香族性が減少すると指摘している. すなわち, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果から [14]annulene 環の反磁性環電流の誘起は母核の [14]annulene (20) が最も大きく, [14]annulene [14]annulene (22), benzo[14]annulene (21) の順に減少することを明らかにしている ($20 > 22 > 21$). また, 中川は¹⁾「ベンゾノイドの縮環により $[4n+2]$ annulene の反磁性環電流の誘起は減退する.」と述べている. こ

のことは筆者らの合成した $\text{cyclo}[3.2.2]\text{azine}$ 類の反磁性環電流の強さの順序と Cresp や Sondheimer が bisdehydro[14]annulene 類で指摘している反磁性環電流の強さの順序とは明らかに異なっている. この違いの理由は現在のところ明らかではない.

2. $\text{Cyclo}[3.3.2]\text{azinone}$ 誘導体の研究

環状共役ポリエンにカルボニル基を導入した $[4n+3]$ annulenone はカルボニル基の分極により $[4n+2]\pi$ 電子系となり芳香族性を示すことが期待される興味ある化合物であり, 現在まで最小員環化合物である cyclopropenone を始め多くの annulenone が合成されている.^{1,38)} これらの研究の中で cyclopropenone³⁹⁾ がその大きな歪みにもかかわらず比較的安



Scheme 3.

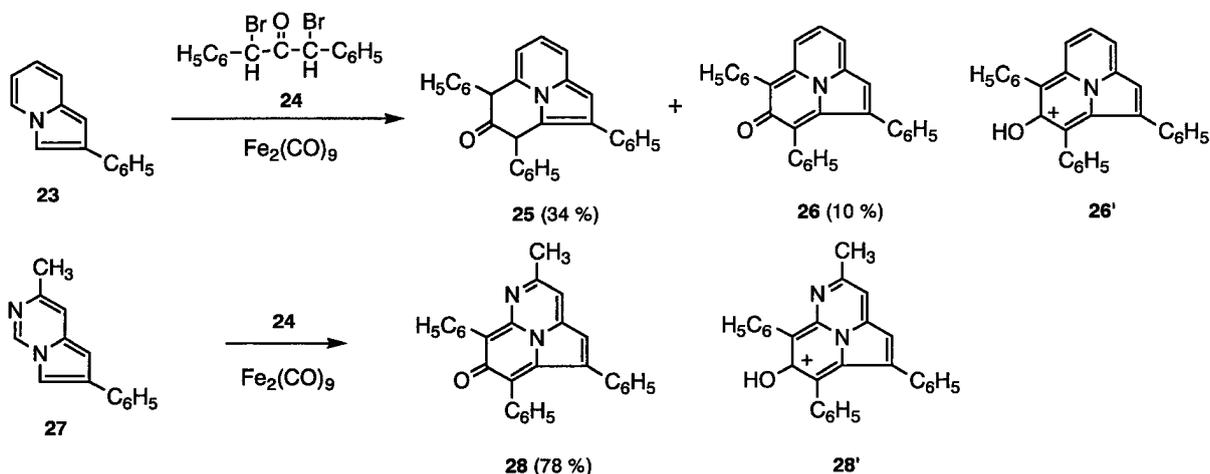


Chart 4.

定であるのは図に示すように基底状態においてカルボニル基の分極構造の寄与が大きく 2π 電子系の芳香族化合物として安定化していることが明らかにされている。

そこで、[11]annulenone に対応する cycl[3.3.2]azinone 類を合成し、その性質を検討することとした。まず、野依ら⁴⁰⁾の方法を利用して indolizine 誘導体 (**23**) と dibromodibenzyl ketone (**24**) とを $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ を用い反応させると dihydro 体 (**25**) とともに cycl[3.3.2]azinone 誘導体 (**26**) が合成できた。同様に、pyrrolo[1,2-c]pyrimidine 誘導体 (**27**) と **24** との反応により azacycl[3.3.2]azinone 誘導体 (**28**) を合成できた²⁴⁾ (Chart 4)。

得られた cyclazinone 誘導体 (**26**, **28**) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定した。まず、**26** は CDCl_3 中 6.92—7.84 ppm に環プロトンのシグナルは3個のフェニル基のプロトンのシグナルと重なって認められるが、 CF_3COOH 中ではフェニル基のプロトンのシグナルは 7.00—7.77 ppm とほとんど変化していないのに環プロトンのシグナルは 8.06—8.67 ppm とかなり低磁場にシフトしている。このことは **26** が CF_3COOH 中ではカルボニル基が分極した構造 (**26'**) の寄与が大きいことを示している。同様に、**28** は DMSO-d_6 中、7.47, 7.75 ppm に認められる環プロトンのシグナルが、 CF_3COOH 中では 8.25, 8.60 ppm と分極した構造 (**28'**) による環プロトンの低磁場シフトを示した。²⁴⁾

一方、Chart 1 で示した indolizine 誘導体の合成法と同様の手法で pyridine 誘導体 (**29**) と ethyl

bromoacetate との反応により azaindolizine 誘導体 (**30**) を合成し、続いて **30** のメチル基を NBS でブロム化後、アンモニア水、及びメチルアミン水溶液と処理してそれぞれ dihydrodiazacycl[3.3.2]azinone 誘導体 (**32**)、*N*-methyl-dihydrocycl[3.3.2]azinone 誘導体 (**33**) を合成した。化合物 (**32**) は DDQ で脱水素して目的の diazacycl[3.3.2]azinone 誘導体 (**34**) とした。化合物 (**34**) はいずれの有機溶媒にも難溶のため、 D_2SO_4 中での $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定して、その生成を確認した。すなわち、dihydro 体 (**32**) の環プロトンのシグナルが CF_3COOH 中で 5.30, 7.40, 7.74, 8.05 ppm に認められることと比較して **34** の環プロトンのシグナルは D_2SO_4 中で 8.00, 8.40, 9.20, 10.20 ppm とかなり低磁場にシフトしていることから分極した構造 (**34'**) の寄与が大きいことが示された。なお、周辺に pyrrole 型の窒素原子を持つ 12π 電子系化合物である diazacycl[3.3.2]azine 誘導体 (**35**) の合成を試みたが成功していない (Chart 5)。^{19,34)}

先に、annulene が annulenoannulene になることで、反磁性環電流の強さに変化があることを指摘した。同様に、annulenoannulenone 類を合成し、その性質を検討することは興味のあることである。Farquhar ら⁴¹⁾が cycl[3.3.2]azinone (**36**) を合成していることから、筆者ら^{30,33)}は cycl[3.2.2]azinocycl[3.3.2]azinone (**44**) の合成を行った。

まず、bispyridylmethane (**13**) と ethyl bromopyruvate とを反応させ、続いて K_2CO_3 で処理し indolizine 誘導体 (**38**) を合成した。次に、**38** と

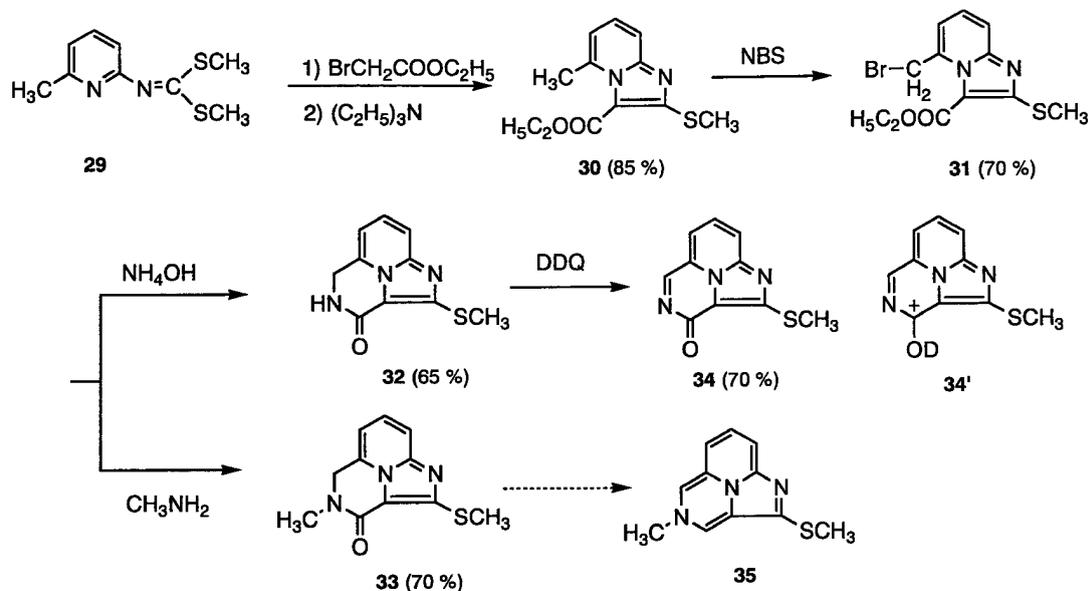
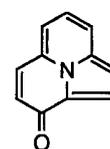


Chart 5.

ethyl bromoacetate とを反応させた後、EtOH 中 $N(C_2H_5)_3$ と還流すると ylide 誘導体 (39) が得られ、化合物 (39) を HBr と還流すると 40 が合成できた。化合物 (40) と methyl acetylenecarboxylate (MAC) とを K_2CO_3 存在下 nitrobenzene 中で還流すると 1 mol の MAC が反応した indolizino[1,2-a]pyridinone 誘導体 (41) が得られ、さらに 41 と MAC とを反応させると cyclazino[1,2-a]pyridinone 誘導体 (42a) が得られた。一方、40 に K_2CO_3 存在下 DMAD を反応させ

ると 2 mol の DMAD が反応して 42b が得られた。化合物 (42a) を加水分解後、 Cu_2O で脱炭酸反応を行うと、目的の cycl[3.2.2]azino[3.3.2]azi-



36

Scheme 4.

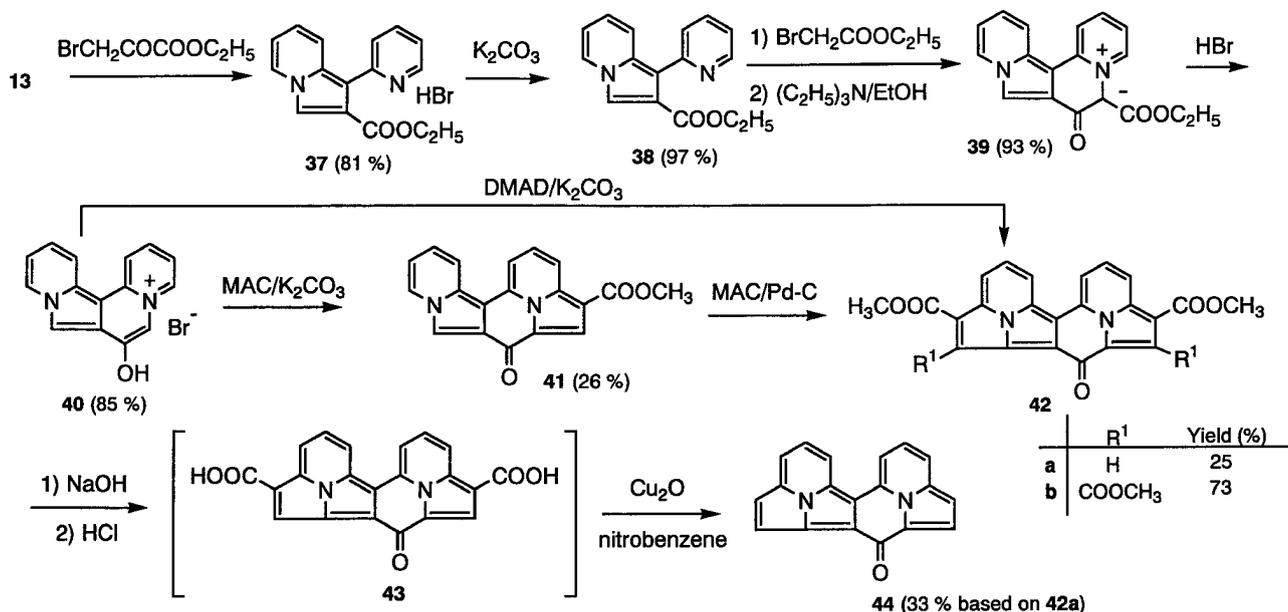
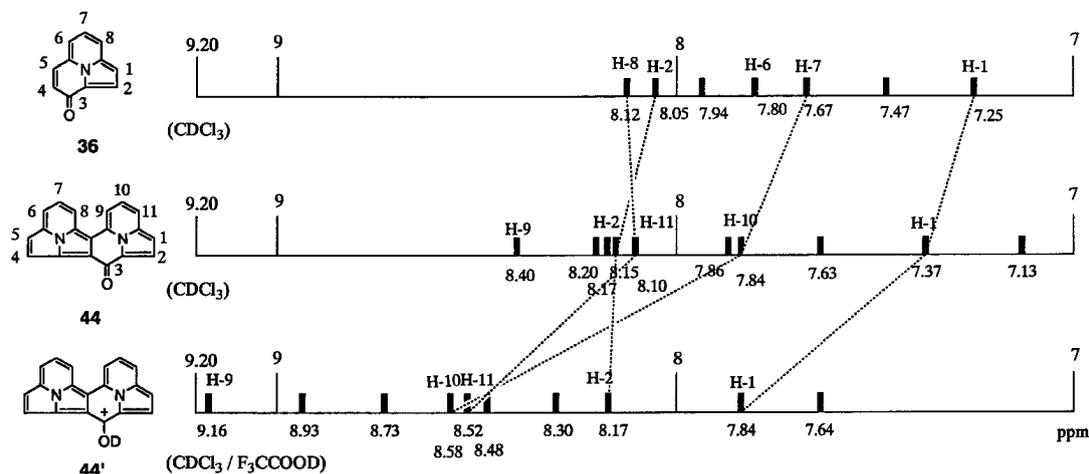


Chart 6.

Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ Spectra of **36**, **44** and **44'**

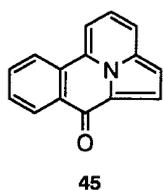
none (**44**) を得ることができた (Chart 6).

Figure 2 に **36**, **44** 及び **44'** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示した. Figure 2 から明らかなように, **36** に cycl[3.2.2]azine 環が縮環した **44** の環プロトンのシグナルは **36** の環プロトンのシグナルに比べて低磁場にシフトし, 反磁性環電流の増加が示された. さらに, **44** の CF_3COOD 中の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは **44'** の環プロトンのシグナルはかなり低磁場シフトしていることから分極した構造の寄与が大きいことが示された. なお, 筆者らは **36** に benzene 環が

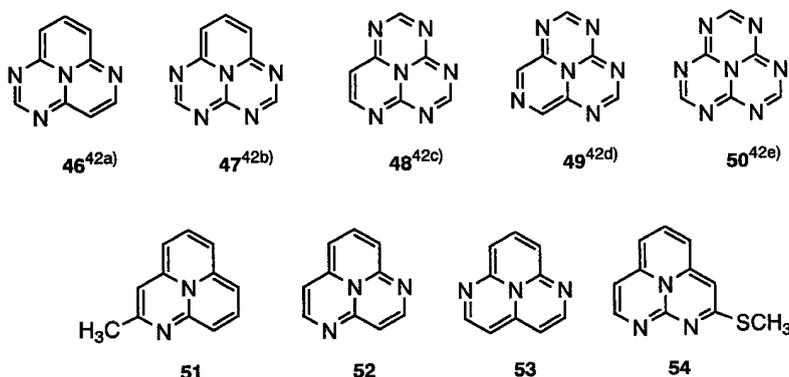
縮環した benzocycl[3.3.2]azinone (**45**) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを **36**, **44** と比較するために現在合成に取り組んでいる.

3. Azacycl[3.3.3]azine 誘導体の研究

3-1. Azacycl[3.3.3]azine 誘導体の合成 Farquhar ら³⁾ が 12π 電子系反芳香族化合物である cycl[3.3.3]azine (**2**) を合成し, その反応性を報告して以来, 周辺に窒素原子を導入した azacycl[3.3.3]azine 類 (**46**–**50**)⁴²⁾ が合成されている. 当初, Ceder らは合成した 1,3,5-triazacycl[3.3.3]azine (**46**) が **2** と比べ安定であることから, **46** は芳香族化合物であると報告していた. 筆者らは **2** の周辺に窒素原子を導入することで, 反芳香族化合物から芳香族化合物に移行するという報告に興味を持ち, **2** の周辺に窒素原子を 1 個又は 2 個導入した azacycl[3.3.3]azine 類 (**51**–**54**) がどのような性質を示すかを検討する目的でこの研究を行った. ところで, 筆者らは



Scheme 5.



Scheme 6.

すでに極性エチレン類 (55-60)^{4,35,43,44)}を用いて多くの複素環化合物を合成している。例えば, methyl pyridylacetate (61) と 55 との反応により得られる quinolizine 誘導体 (62) を鍵化合物として *dl*-allomatridine⁴⁵⁾ の合成に成功している (Chart 7)。

そこで, quinolizine 誘導体 (62) の合成反応の展開として, pyridine 誘導体 (63a-c) と 56 との反応から 4-iminoquinolizine 誘導体 (64a-c) とし, 続いて 64a-c と DMAD とを反応させることにより 1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体 (65a-c)^{8,27)} の合成に

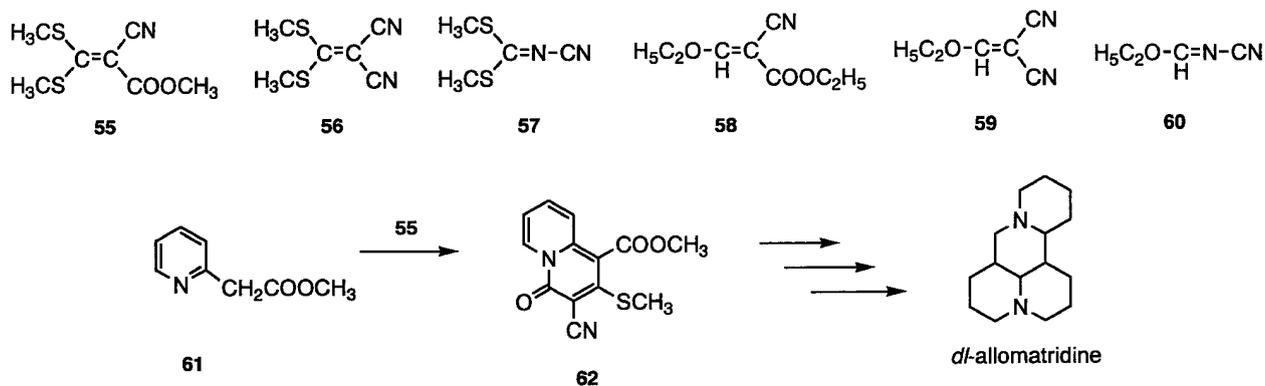


Chart 7.

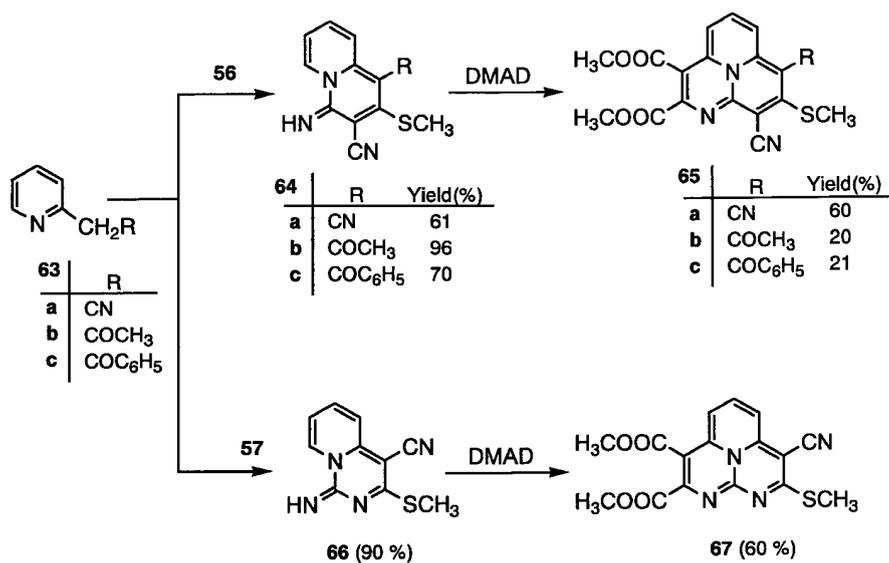


Chart 8.

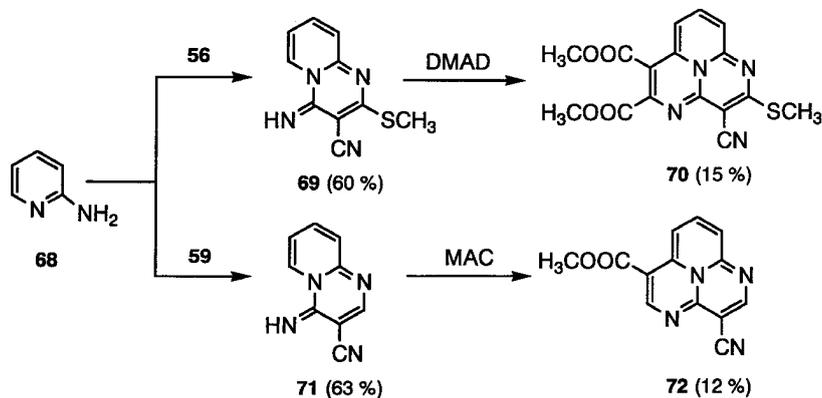
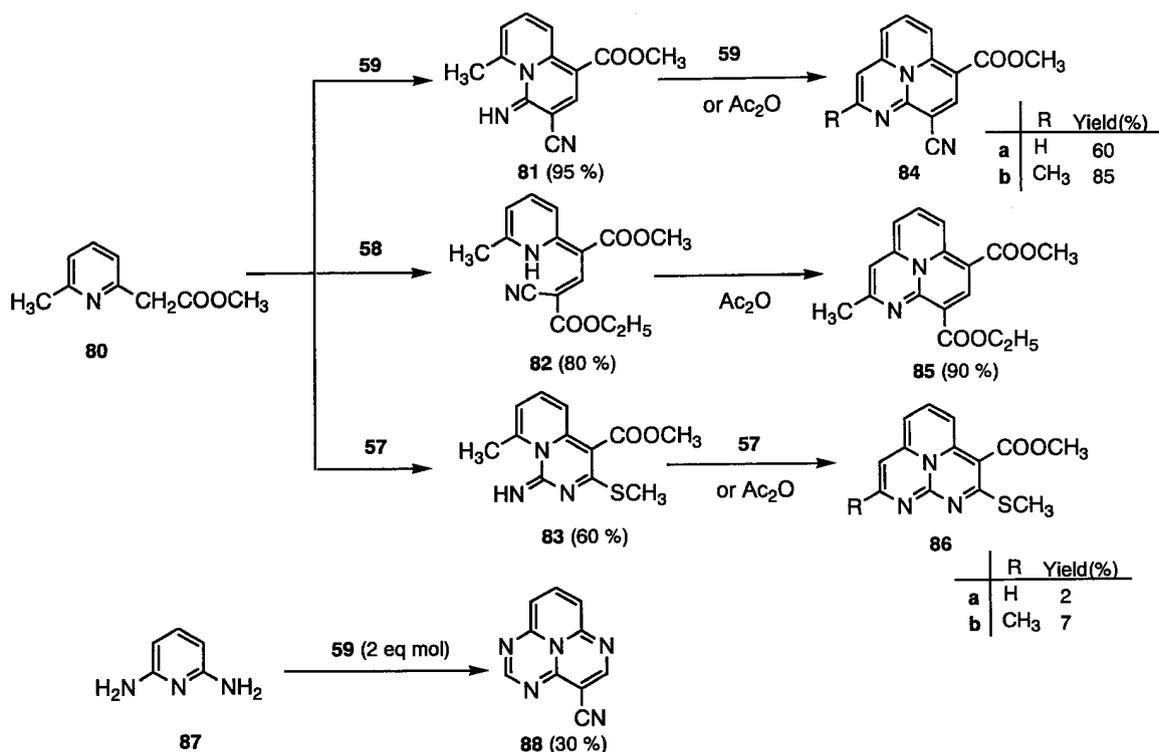
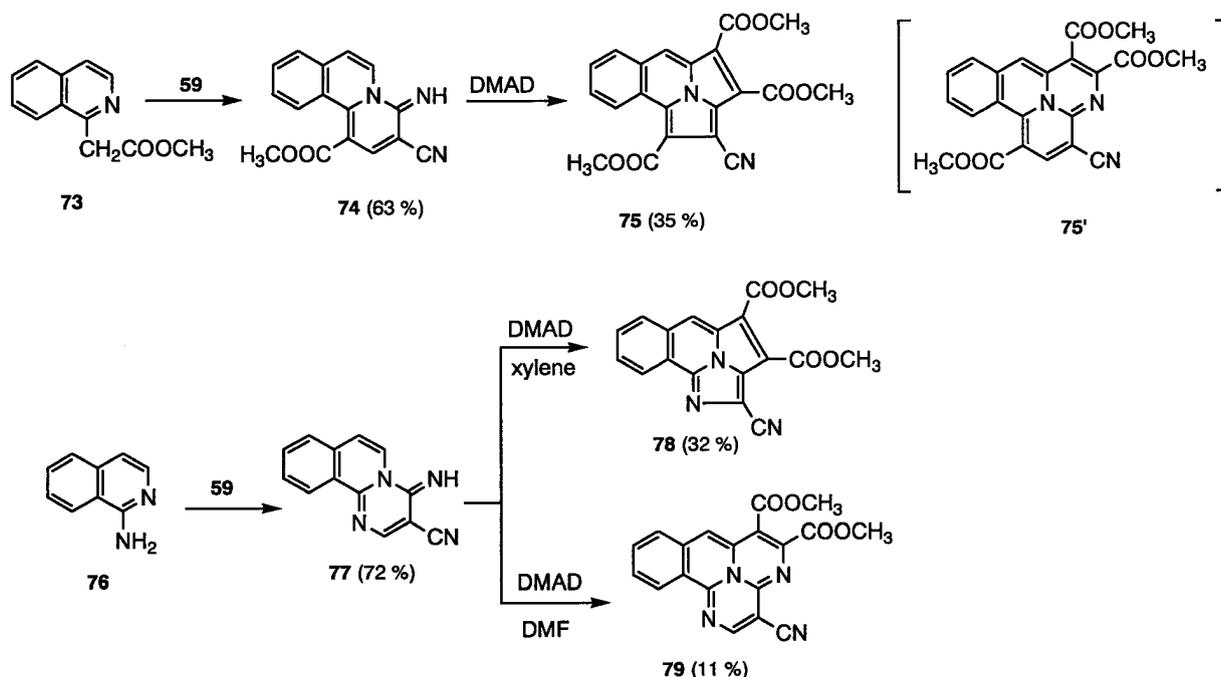


Chart 9.

成功した. 同様に, **66** から 1,9-diazacycl[3.3.3]azine 誘導体 (**67**)¹³を合成した (Chart 8). また, 2-aminopyridine (**68**) と極性エチレン (**56**) との反応により得られる 4-iminoquinolizine 誘導体 (**69**) と DMAD との反応から 1,4-diazacycl[3.3.3]azine

誘導体 (**70**)¹³を合成した. 同様に, **68** と **59** との反応で得られる **71** と MAC との反応によりメチルチオ基を持たない 1,4-diazacycl[3.3.3]azine 誘導体 (**72**)¹³を合成した (Chart 9). ここに示した 4-iminoquinolizine 誘導体とアセチレン誘導体との反応



は、不安定のため合成が困難とされている 12π 電子系 azacycl[3.3.3]azine 類を容易に合成する反応として広く利用できると考えている。

この反応の展開として、3-azabenzocycl[3.3.3]azine 誘導体 (75') 及び 1,4-diazabenzocycl[3.3.3]azine 誘導体 (79) の合成を検討した。まず、isoquinoline 誘導体 (73) と極性エチレン (59) との反応により得られる 4-imino 体 (74) と DMAD との反応を行ったが、目的の 3-azabenzocycl[3.3.3]azine 誘導体 (75') は得られず、benzocycl[3.2.2]azine 誘導体 (75) が得られるのみであった。同様に、4-aminoisoquinoline 誘導体 (73) と 59 との反応により得られる 4-imino 体 (77) と xylene 中 DMAD と反応させると矢張り 1-azabenzocycl[3.2.2]azine 誘導体 (78) を得るが、この反応を DMF 中で行うと目的の 1,4-diazabenzocycl[3.3.3]azine 誘導体 (79) の合成に成功した。²¹⁾ なお、74 及び 77 を

DMAD と反応した場合に 75 や 78 が生成するという興味ある反応が見出されたが、その理由については現在のところ明らかではない (Chart 10)。

次に、 12π 電子系 cyclazine 環の合成法として pyridine 環の 6 位のメチル基を利用する新しい環形成反応を見出した。^{10,12,15)} すなわち、6-methylpyridine 誘導体 (80) と極性エチレン誘導体 (59) との反応で得られる quinolizine 誘導体 (81) を、続けて 59 又は無水酢酸と加熱すると閉環して 1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体 (84a, b) を合成できた。同様に、80 と極性エチレン誘導体 (57, 58) との反応で得られる 82 及び 83 からそれぞれ対応する 85 及び 86a, b が合成できた。さらに、diaminopyridine (87) と 59 との反応により one-step で 1,3,6-triazacycl[3.3.3]azine 誘導体 (88) を合成できた (Chart 11)。

3-2. 母核の合成 不安定な反芳香族化合物で

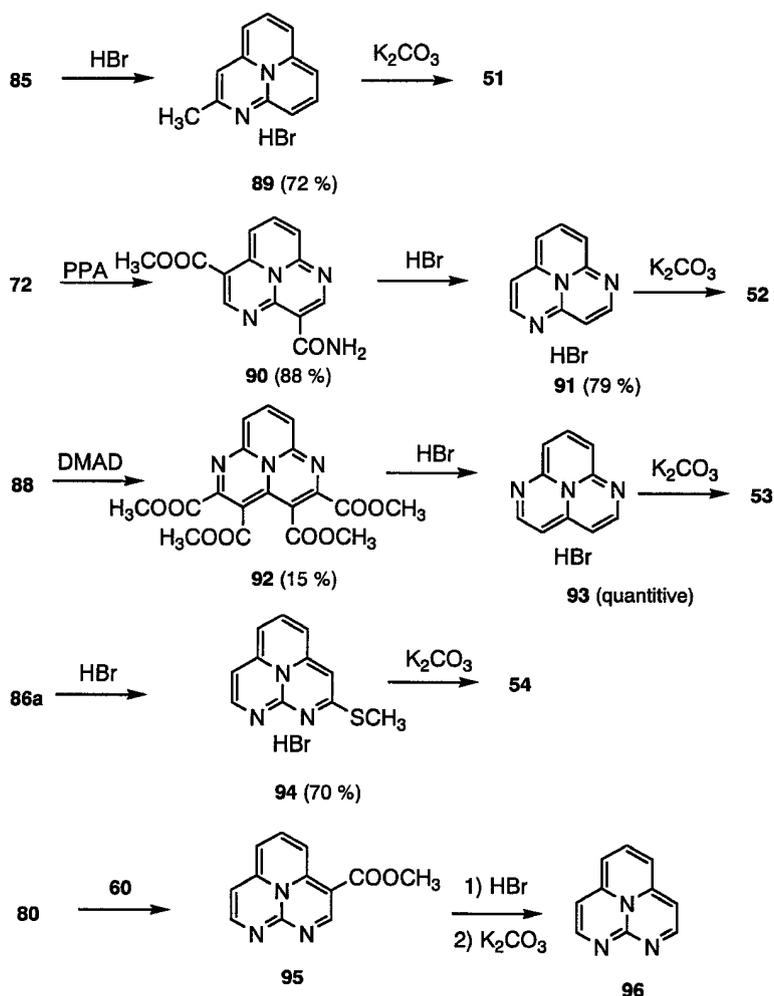


Chart 12.

ある 12π 電子系 cyclazine 類は置換基, 特に電子吸引基の影響が大きいので母核の合成を行い $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定した.^{5,11,16,19,20,22,25)} まず, azacyclazine 類 (**85**, **86a**) を 47% HBr で還流して得られた臭化水素酸塩 (**89**, **94**) を K_2CO_3 で処理して得られる **51**, **54** は不安定であるため $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定してそれらの生成を確認した. 1,4-Diazacycl[3.3.3]azine (**52**) は **72** を polyphosphoric acid (PPA) で処理し **90** とし, 続いて 47% HBr と加熱して得られる **91** を K_2CO_3 で処理し単離精製することなく $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定してその生成を確認した. 1,6-Diazacycl[3.3.3]azine (**53**) は **88** と DMAD との反応により得られた **92** を 47% HBr 及び K_2CO_3 で処理して $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで生成を確認した. なお, Ceder ら⁴⁶⁾ は筆者らの方法を利用して **80** からメチルチオ基を持たない 1,9-diazacycl[3.3.3]azine (**96**) を合成している (Chart 12).

Figure 3 に主な cyclazine 類の $^1\text{H-NMR}$ スペクト

ルを示した. Figure 3 から明らかなように cycl[3.3.3]azine (**2**) の周辺に窒素原子の数が増加するに従って, 環プロトンのシグナルは次第に低磁場側にシフトしている. これら $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを詳細に見ていくと窒素原子を含まない環のプロトンも次第に低磁場シフトしている. すなわち周辺の窒素原子の数が増加するに従って azacycl[3.3.3]azine 類の環電流の強さが減少している. また化合物の安定性は筆者らが合成した周辺窒素原子を 1 個又は 2 個含む azacycl[3.3.3]azine 類 (**51-54**) はかなり不安定であるが, 周辺に 3 個以上の窒素原子を持つ azacycl[3.3.3]azine 類 (**46-48**) では不安定であるとの報告はない. すなわち azacycl[3.3.3]azine 類が周辺 12π 電子系反芳香族化合物であるにもかかわらず, 周辺に窒素原子が増加するに従って安定化している. このように azacycl[3.3.3]azine 類が安定化する現象は π 電子の数で定義した Hückel 則だけでは説明できないと筆者は考えている. ところで, 清林ら⁴⁷⁾ は「仮に Hückel 則によってのみベンゼンの

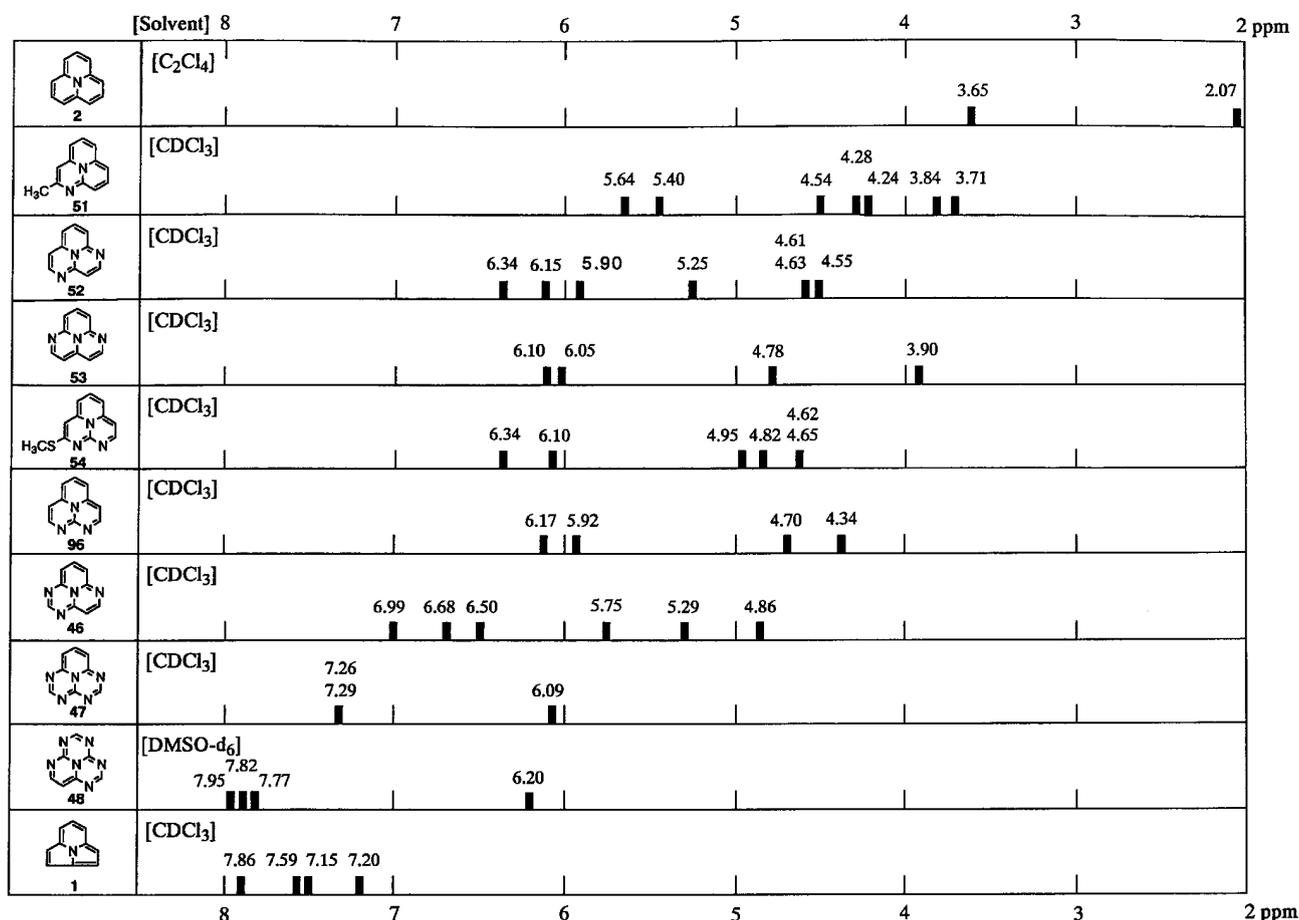
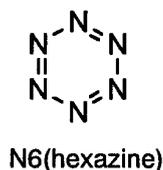
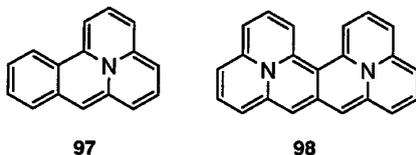


Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ Spectra of Cyclazines



Scheme 7.



Scheme 8.

安定性が理解されるとしても、ではなぜ N6 (hexazine) といった化学種が安定に存在し得ないのかを説明できない」とする Hirbert らの議論を紹介し、 σ 骨格の重要性を指摘している。そこで筆者は azacycl[3.3.3]azine 類の環プロトンのシグナルの変化の様子や安定性を説明するには π 電子数だけではなく σ 骨格の安定性を検討する必要があると考えている。

なお、今後は benzocycl[3.3.3]azine (97) や cycl[3.3.3]azinocycl[3.3.3]azine (98) も興味ある標的化合物と考えている。

3-3. 2-Phenylazacycl[3.3.3]azine 誘導体の合成
筆者らは pyridine 環の 6 位のメチル基を利用した azacyclazine 環の合成法の展開として種々の酸無水物との反応を検討した。まず、81 と glutaric anhydride 又は crotonic anhydride とを加熱すると対応する 1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体 (99, 100) が得られた。¹⁶⁾ また、安息香酸と ethyl formate とから

得られる mixed anhydride ($C_6H_5COOCOOC_2H_5$) と 81 とを反応させることにより 2-phenyl-1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体 (101) が合成できた (Chart 13)。続いて、101 を PPA で処理して酸アミド体 (102) とした後、47% HBr で還流すると臭化水素酸塩 (103) が得られた。臭化水素酸塩 (103) は K_2CO_3 で処理して 2-phenyl-1-azacycl[3.3.3]azine (104) とし、単離精製することなく 1H -NMR スペクトルを測定して、その生成を確認した。一方、1,6-diaminopyridine (87) から Ceder らの方法で合成した 105 と mixed anhydride ($C_6H_5COOCOOC_2H_5$) とを $130^\circ C$ で加熱すると 106 を得るが、温度を $160^\circ C$ にして加熱すると、収率は低下するものの脱エステル化が生じた 2-phenyl-1,3,6-triazacycl[3.3.3]azine (107) を得ることができた (Chart 14)。

Lai ら⁴⁸⁾ は芳香族化合物である 10b, 10c-dimethylidihydropyrene (108) を母核とし、大環状非ベンゼノイド系の phenyl 置換体 (109) 及び biphenyl 型 (110) の合成を報告している。その際、 1H -NMR スペクトルにおいて、108 と比べて 109, 110 と共役系が長くなるに従って反磁性環電流が減少すると述べている。ところで、Ceder ら^{42a)} が指摘しているように 107 の母核である 1,3,6-triazacycl[3.3.3]azine (46) が芳香族化合物であるとするればフェニル基を導入した 107 は反磁性環電流が減少して、環プロトンのシグナルは高磁場シフトをしなければならない。そこで化合物 (46, 51, 104, 107) の 1H -NMR を測定し、そのスペクトルを Fig. 4 に示した。²⁶⁾ Figure 4 から明らかのようにフェニル基が導入された 104 の環プロトンのシグナルは反芳香族化合物 (51) と比べて低磁場シフトしている。同様

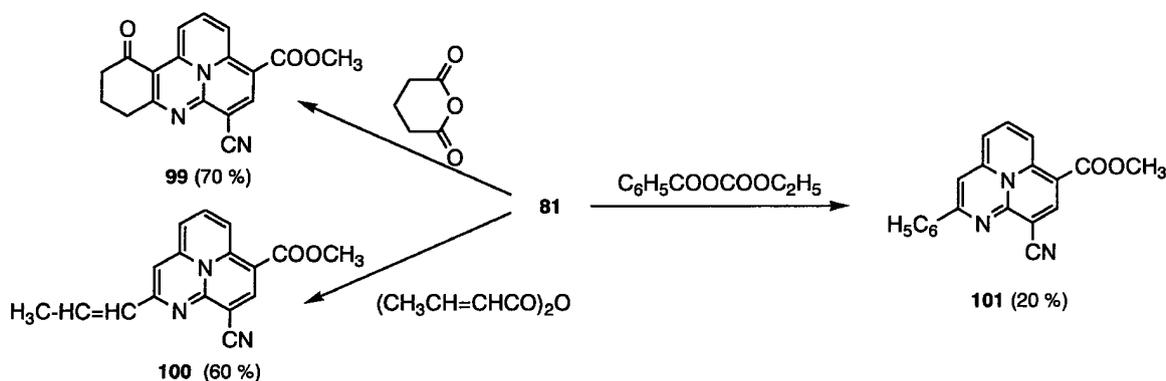


Chart 13.

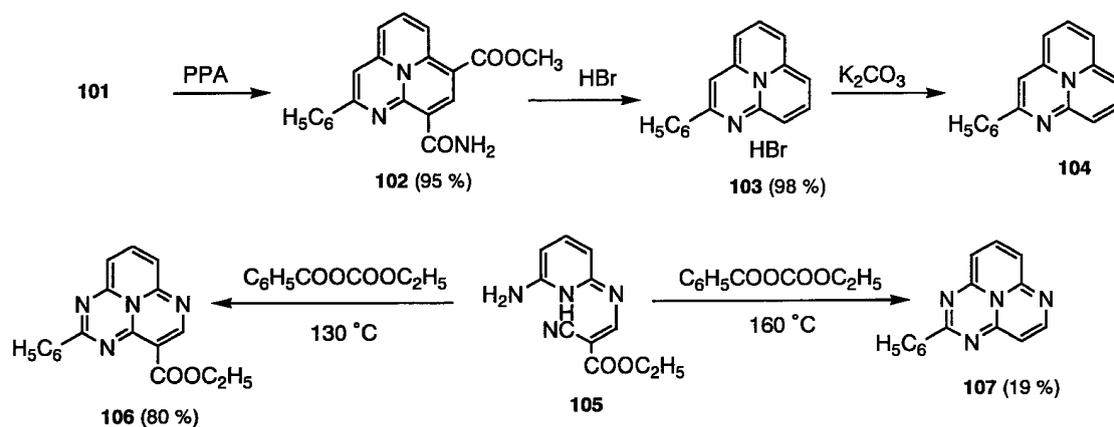
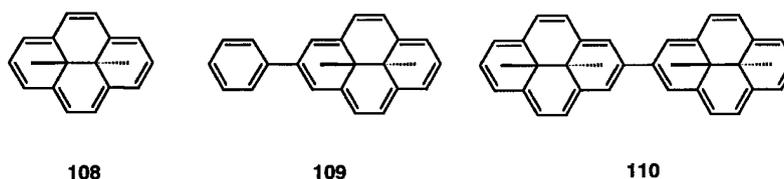
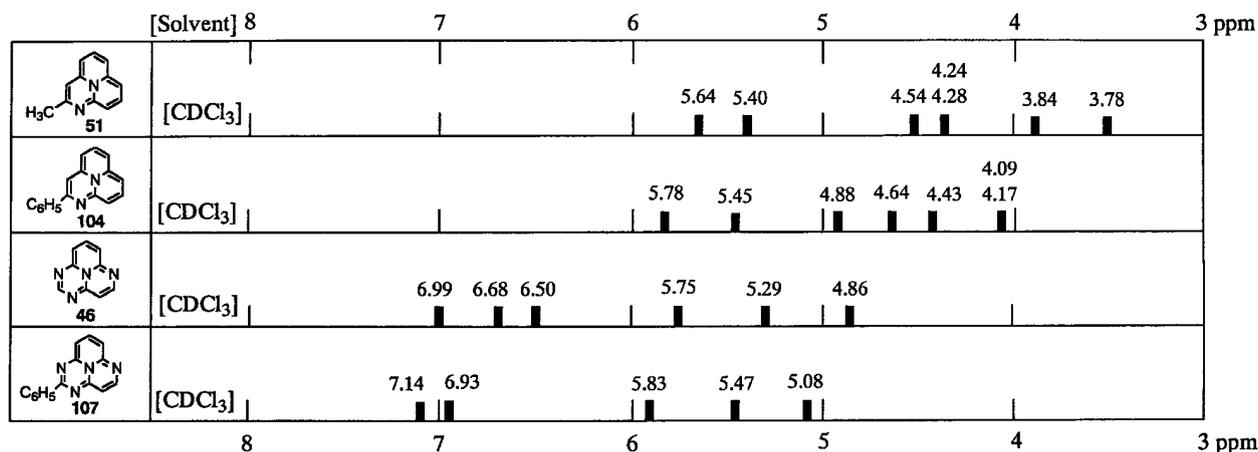


Chart 14.



Scheme 9.

Fig. 4. ¹H-NMR Spectra of 46, 51, 104 and 107

に 107 の環プロトンのシグナルは 46 と比べて常磁性環電流が減少して低磁場シフトをしているので、46 は反芳香族的性質を示していると筆者らは考えている。

3-4. Azacycl[3.3.3]azine 誘導体の反応性 筆者らはすでに多くのメチルチオ基を持つ複素環化合物を合成し、そのメチルチオ基が nucleophile と容易に反応することを明らかにしている。^{35,43,44} そこで、この興味ある 12 π 電子系 azacyclazine 誘導体 (65c, 67, 70) のメチルチオ基の反応性を検討し

た。^{8,13,27} まず、65c と benzylamine とを EtOH 中還流すると容易に 111 が得られ、65c と活性メチレン化合物である diethyl malonate とを K₂CO₃ 存在下、反応させると 114 が得られた。同様に、67 や 70 もそれぞれ対応する置換生成物 (112, 113, 115, 116) を与えることを見出した。なお、この反応の展開として、67 と活性メチレン化合物 (6-methylpyridylacetonitrile) を反応させ 117 を合成し、さらにメチル基を利用した cyclazine 環形成反応を行って、反芳香族化合物が縮環した [12]an-

nuleno[12]annulene である新規の diazacycl[3.3.3]-azinoazacycl[3.3.3]azine 誘導体 (118) の合成を検討したが未だ成功していない (Chart 15).

次に, azacyclazine 誘導体 (84b) と dienophile との反応を検討した.^{14,17,22} まず, 84b と MAC との反応を行うと周辺に窒素原子を持たない cycl[3.3.3]azine 誘導体 (119) へと容易に変換できた. 得られた 119 はさらに MAC との反応を行うと橋か

け化合物 (120) を与えた. 一方, 84b と DMAD との反応では橋かけ化合物 (121) のみを得られた. また, 84b と *N*-phenylmalimide (PMI) との反応では Diels-Alder 反応付加体 (122) が得られた. これら azacyclazine 誘導体 (84b) の Diels-Alder 反応は共鳴構造 (123A, B) の寄与により位置特異的に生じたと考えている (Chart 16).

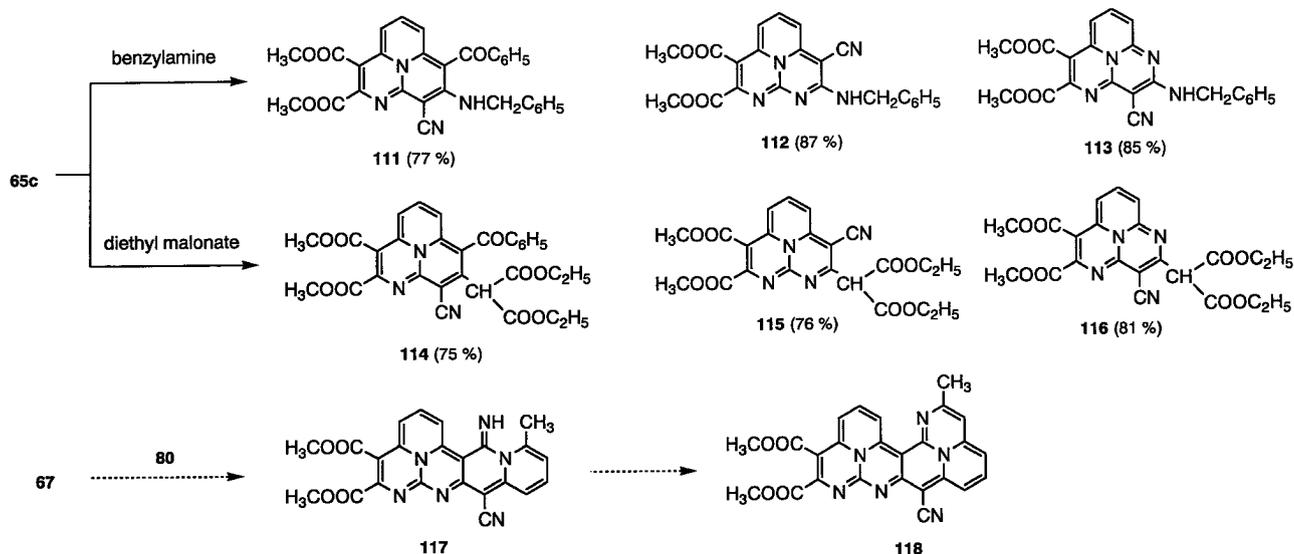


Chart 15.

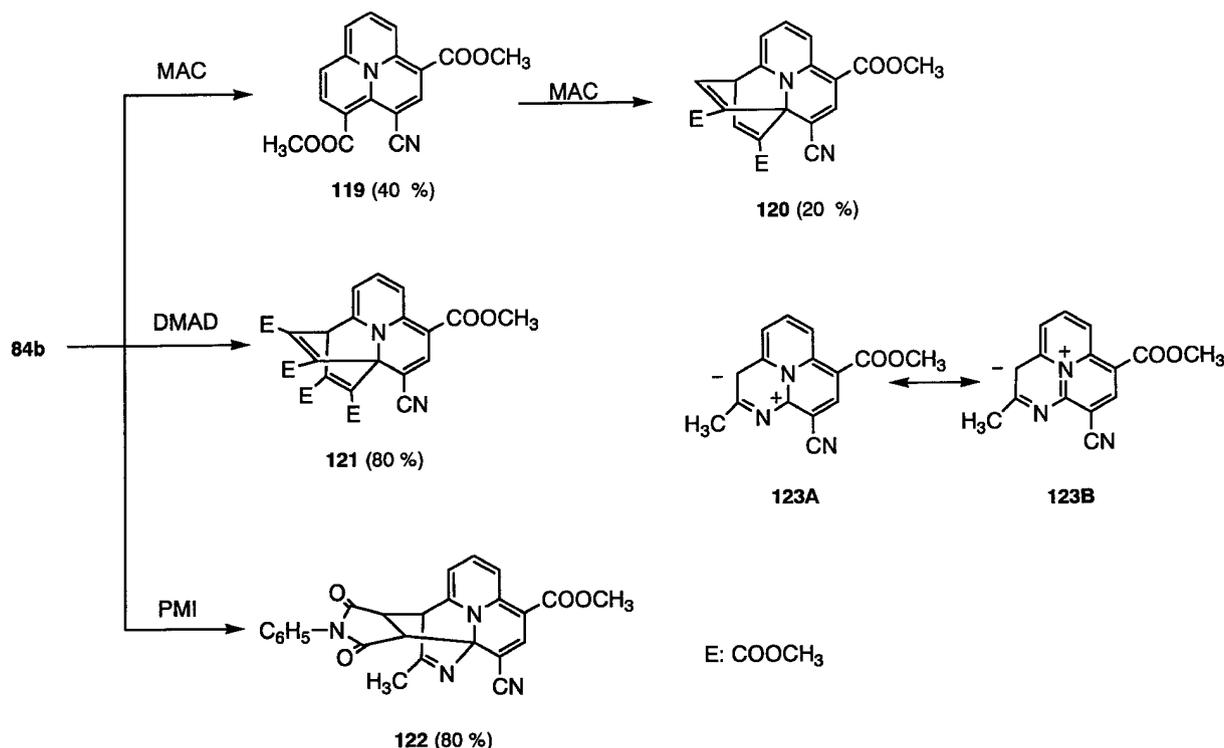
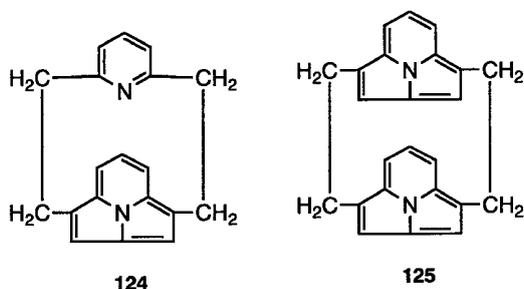


Chart 16.

4. Cyclazinophane 誘導体の研究

[2,2]Cyclophane に代表される cyclophane 類は構造化学的に興味を持たれている。⁴⁹⁾ 筆者らも cyclazine の化学の展開として [2] (2,6)pyrido [2] (1,4)cycl [3.2.2]-azinophane (**124**) 及び [2,2] (1,4)cycl [3.2.2]azinophane (**125**) の合成を試みた。^{29,31)}

先に合成した indolizine 誘導体 (**5**) と Pd-C 存在下, MAC との反応により cycl [3.2.2]azine 誘導体 (**126**) を合成し, H₂SO₄-MeOH で処理して diester 体 (**127a**) とした. 次いで, **127a** を Raney Ni を用いて脱メチルチオ化して **127b** とした. Diester 体 (**127a, b**) は LiAlH₄ で還元して diol 体 (**128a, b**) とし, SOCl₂ でクロル化した後, CH₃COSK との反応により diacetyl 体 (**130a, b**) を合成した. この diacetyl 体 (**130a, b**) を LiAlH₄ で還元すると dithiol 体 (**131a, b**) が生成した. 得られた **131a** と 2,6-lutidine dibromide とを Cs₂CO₃ 存在下, 無水 THF 中反応させて 2,12-dithia [3] (2,6)



Scheme 10.

pyrido [3] (1,4)cycl [3.2.2]azinophane (**132**) の合成に成功した. 同様に, **131b** と dichloro 体 (**129b**) とを反応させると 2,12-dithia [3,3] (1,4)cycl [3.2.2]azinophane (**133**) を合成できた (Chart 17, 18).

Dithiacyclazinophane (**132**) の ¹H-NMR スペクトルでは 9 位のプロトンのシグナル (δ : 6.52—6.59 ppm, multiplet) が cyclazine 誘導体 (**131a**) の 6 位のプロトンのシグナル (δ : 7.62 ppm) と比較して高磁場シフトしている. これは対面している pyridine 環の反磁性環電流による磁気異方性効果によるものと考えられる. したがって **132** は *syn* 型の構造で存在すると考えている. 一方, dithiacyclazinophane (**133**) の ¹H-NMR スペクトルでは 5, 6, 15, 16 位のプロトンのシグナル (δ : 6.16 ppm) が cyclazine 誘導体 (**131b**) の 2, 3 位のプロトンのシグナル (δ : 7.45 ppm) と比較して高磁場シフトしている. これは cyclazine 環の五員環部分が互いに重なり合い, 対面している環の反磁性環電流による磁気異方性効果によるものと考えられる. したがって, **133** は *anti* 型の構造で存在していると考えている.

Dithiacyclazinophane (**132**) の 9 位のプロトンのシグナルは当初 multiplet と考えていた. しかしながら, 温度を変化させて測定すると常温では 2 組の triplet であり 70°C では 1 組の triplet となることが判明した. その際, 環の反転 (ring flip) に伴う大きな化学シフトの変化は認められなかった. このことは Scheme 11 に示す溶液中の動的挙動として架

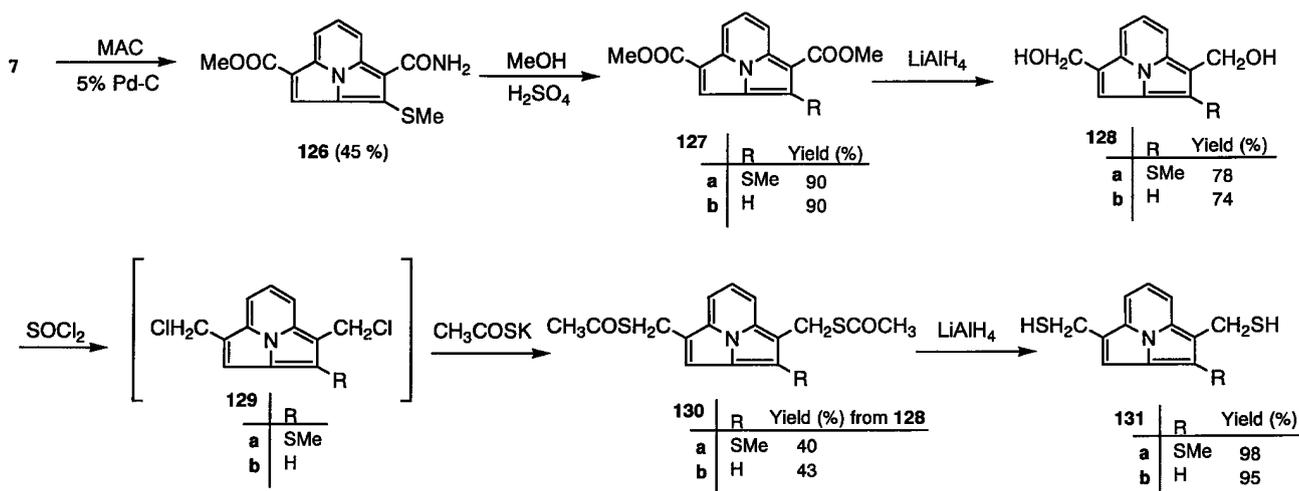


Chart 17.

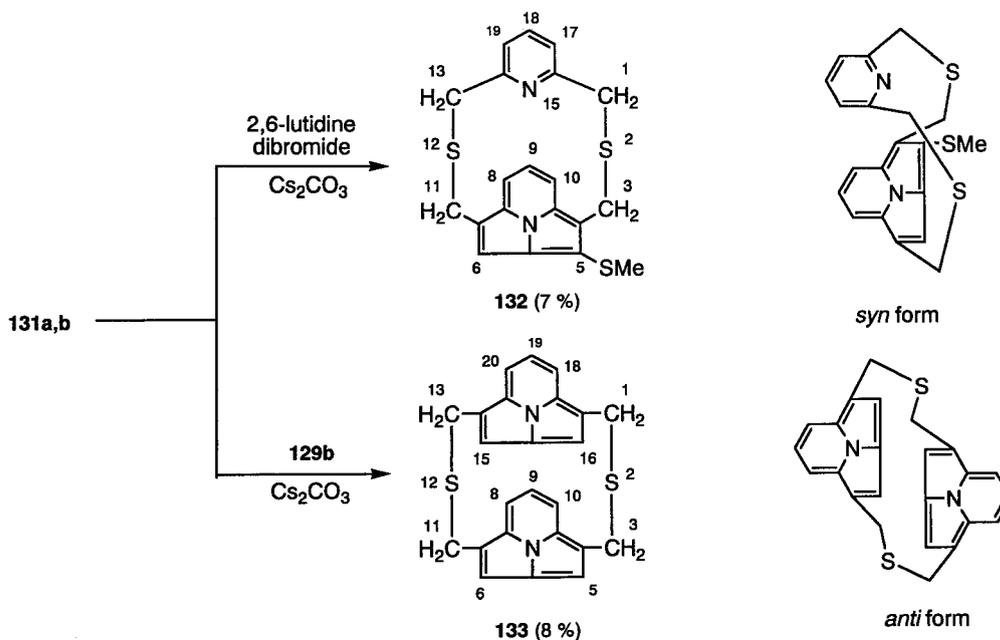
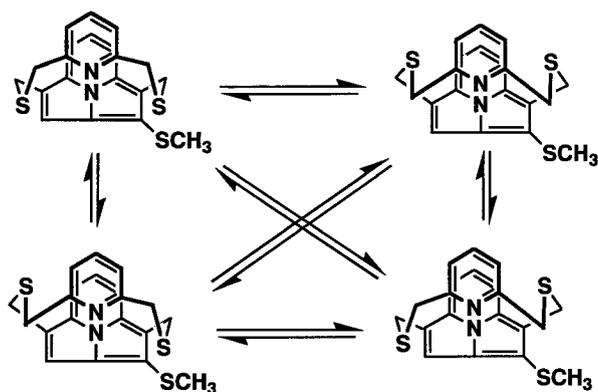


Chart 18.



Scheme 11.

橋鎖の配座変換 (methylene twist) に伴う平衡が存在していると考えられる。

Newkome ら⁵⁰⁾は環の反転 (ring flip) とは異なる架橋鎖の配座変換 (methylene twist) のエネルギー障壁について報告している。常温での配座変換に伴う化学シフトの差を $\Delta\nu$, シグナルが1個になったときの温度 T_c とし, この $\Delta\nu$ と T_c とから交換速度 k^1 を Gutowsky-Holm の式を変形した式より求めている。

$$k^1 = \pi \Delta\nu / 2^{1/2}$$

$$\Delta G^\ddagger = 2.303RT_c (10.319 - \log_{10} k^1 + \log_{10} T_c)$$

これらの方法を用いて **132** の配座変換に要する自

由エネルギー (ΔG^\ddagger) は $T_c = 70^\circ\text{C}$ 及び $\Delta\nu = 1.44$ Hz から 19.2 kcal/mol と求められた。

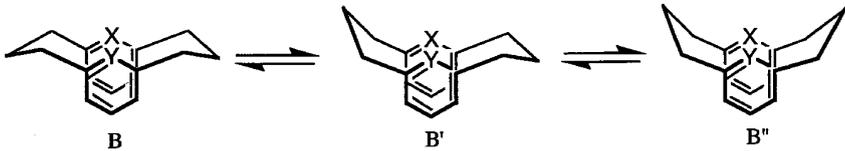
Table 1 に示す他の cyclophane 類 (**134**, **135**, **136**, **137**) の架橋鎖の配座変換に要する自由エネルギー (ΔG^\ddagger) の値と比較すると **132** の ΔG^\ddagger 値は大きくなっている。その理由として

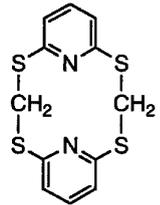
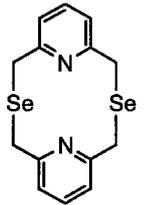
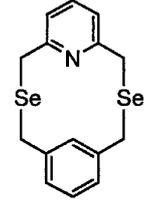
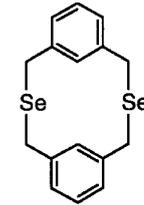
(1) 化合物 (**132**) の cyclazine 環が, Table 1 に示す化合物の benzene 環や pyridine 環と比較して環が大きく, そのために架橋鎖がより固定されて動き難くなっている。

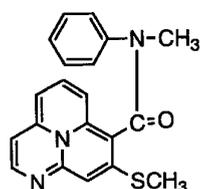
(2) 化合物 (**132**) のメチルチオ基が架橋鎖の配座変換に対し, 立体障害となっている。

などが考えられる。なお, **132**, **133** の架橋鎖の脱硫反応を検討したが, 現在のところ **124** 及び **125** の合成には成功していない。

ところで, benzene 環を始めとして多くの芳香環を含む cyclophane 類が合成されているが反芳香族化合物を含む cyclophane 類の合成の報告は見られない。筆者らは反芳香族化合物である 12π 電子系 cycl[3.3.3]azine 環を含む cyclophane 誘導体の合成を検討したが cycl[3.3.3]azine 環が不安定であることが原因で未だ合成に成功していない。そこで, 棚谷ら⁵¹⁾が *N*-メチルアミド基を導入すると *cis* 型の配置を持つことを報告していることから, 筆者ら³⁴⁾は *cis* 型の 1-azacycl[3.3.3]azine 誘導体 (**138**) の

Table 1. T_c and ΔG^\ddagger Data for [3.3]metacyclophanes $B \rightleftharpoons B' \rightleftharpoons B''$ and **132**


					132
T_c (°C)	-50	-90	-105	-123	70
ΔG^\ddagger (kcal/mol)	12.2	9.0	8.2	7.3	19.2

**138**
cis form

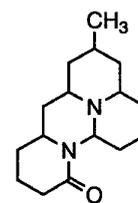
Scheme 12.

合成を目標に現在、研究に取り組んでいる。化合物 (**138**) はカルボニル基に隣接するメチルチオ基の影響で対面する環がかなり平行に近い構造を持つと考えている。今後、この化合物を合成し、その性質を明らかにしたいと考えている。

5. おわりに

筆者らは周辺 10π 電子系 $\text{cycl}[3.2.2]$ azine 誘導体、周辺 12π 電子系 $\text{cycl}[3.3.3]$ azine 誘導体、*cyclazinone* 誘導体及び *cyclazinophane* 誘導体の合成とその $^1\text{H-NMR}$ スペクトルとの比較からこれら化合物の興味ある性質を明らかにしてきた。特に、*azacycl[3.3.3]azine* 誘導体では周辺に窒素原子を導入することで、芳香族性や反芳香族性の定義が従来の π 電子数だけでは説明できないことを指摘した。また、 $\text{cycl}[3.2.2]$ azinocycl[3.2.2]azine (**19**) や $\text{cycl}[3.2.2]$ azinocycl[3.3.2]azinone (**44**) は [14]annuleno[14]annulene (**22**) とは異なり、縮環することで反磁性環電流が増加することを明らかにした。この違いは炭化水素系の annulene 類が環内水

素の立体反撥により平面構造をとり難いのに比べ、*cyclazine* 類は環内水素を持たず中心窒素原子で引き締められて平面構造をとりやすいことが原因ではないかと推測している。以上のように、筆者らが研究してきた *cyclazine* 類は含窒素複素環芳香族化学の立場から窒素原子による影響を考察するモデル化合物として有効であると考えている。しかしながら、中川が¹⁾「アヌレンの化学は有機化学的研究と物理化学的あるいは理論的研究の化学史上でもまれにみる見事な相補的協力によって達成されたものである」と述べている。*Cyclazine* 化学の分野にはまだまだ合成すべき興味ある標的化合物が残されているが、芳香族化学の分野は化合物の合成という目標だけでなく今後の課題として理論的考察も必要である。さらには *cernuine* (**139**) などの $\text{cycl}[3.3.3]$ azine 環が水素化された天然物^{22,52)}なども知られていることから、今後もこの分野に挑戦していきたいと考えている。

**139**

Scheme 13.

謝辞 本研究の当初より貴重な御助言を頂きました長崎大学薬学部 故小林 五郎教授, 九州大学薬学部 濱名 政和名誉教授に心から感謝いたします。なお, 本研究は主として長崎大学薬学部薬化学教室の多くの大学院生, 卒論生の協力によって得られた結果であり感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Nakagawa M., "The Chemistry of Annulenes," Osaka University Pub. Soc., Osaka, 1996, pp. 1-544 and references cited therein.
- 2) Boekelheide V., Windgassen R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2020 (1958); Windgassen R. J., Saunders W. H. Jr., Boekelheide V., *ibid.*, **81**, 1459-1465 (1959).
- 3) Farquhar D., Leaver D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 24-25; Farquhar D., Gough T. T., Leaver D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1976**, 341-355.
- 4) Matsumoto K., Uchida T., Yamauchi S., *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **35**, 739-749 (1977); Taurins A., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 271-315 (1977); Flitsch W., Krämer U., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **22**, 321-365 (1978); Lee S.-J., Cook J. M., *Heterocycles*, **20**, 87-111 (1983).
- 5) Matsuda Y., Gotou H., *Heterocycles*, **26**, 2757-2772 (1987) and references cited therein.
- 6) Tominaga Y., Shiroshita Y., Hosomi A., *Heterocycles*, **27**, 2251-2288 (1988).
- 7) Kobayashi G., Furukawa S., Matsuda Y., Matsunaga S., *Yakugaku Zasshi*, **89**, 203-208 (1969).
- 8) Kobayashi G., Matsuda Y., Natsuki R., Tominaga Y., Maseda C., Awaya H., *Yakugaku Zasshi*, **94**, 50-54 (1974).
- 9) Maseda C., Sone M., Tominaga Y., Natsuki R., Matsuda Y., Kobayashi G., *Yakugaku Zasshi*, **94**, 839-843 (1974).
- 10) Awaya H., Maseda C., Tominaga Y., Natsuki R., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1424-1426 (1974).
- 11) Awaya H., Maseda C., Natsuki R., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1939-1940 (1974).
- 12) Matsuo M., Awaya H., Maseda C., Tominaga Y., Natsuki R., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2765-2766 (1974).
- 13) Awaya H., Maseda C., Tominaga Y., Natsuki R., Matsuda Y., Kobayashi G., *Yakugaku Zasshi*, **95**, 13-16 (1975).
- 14) Kurata K., Matsuo M., Awaya H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1629-1630 (1975).
- 15) Kurata K., Awaya H., Maseda C., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Yakugaku Zasshi*, **95**, 1431-1438 (1975).
- 16) Kobayashi G., Matsuda Y., Tominaga Y., Maseda C., Awaya H., Kurata K., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2759-2766 (1975).
- 17) Kurata K., Awaya H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2270-2272 (1976).
- 18) Kurata K., Yamada M., Awaya H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Yakugaku Zasshi*, **98**, 623-630 (1978).
- 19) Kurata K., Awaya H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Yakugaku Zasshi*, **98**, 631-635 (1978).
- 20) Kuya M., Kurata K., Awaya H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 680-681 (1978).
- 21) Kurata K., Awaya H., Gotou H., Tominaga Y., Matsuda Y., Kobayashi G., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3034-3037 (1985).
- 22) Gotou H., Kurata K., Tominaga Y., Matsuda Y., *J. Org. Chem.*, **50**, 4028-4032 (1985).
- 23) Tominaga Y., Shiroshita Y., Gotou H., Matsuda Y., *Heterocycles*, **24**, 3071-3074 (1986).
- 24) Matsuda Y., Tominaga Y., Tajima Y., Awaya H., Kurata K., Gotou H., *Yakugaku Zasshi*, **106**, 1098-1107 (1986).
- 25) Matsuda Y., Tominaga Y., Awaya H., Kurata K., Katou K., Gotou H., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 344-349 (1987).
- 26) Matsuda Y., Gotou H., Oniyama Y., Katou K., Matsumoto H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4307-4315 (1988).
- 27) Matsuda Y., Gotou H., Katou K., Matsumoto H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1188-1191 (1989).
- 28) Matsuda Y., Gotou H., Katou K., Matsumoto H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1226-1229 (1989).
- 29) Matsuda Y., Gotou H., Katou K., Matsumoto

- H., Yamashita M., Takahashi K., Ide S., *Heterocycles*, **31**, 983–986 (1990).
- 30) Matsuda Y., Gotou H., Yamashita M., Takahashi K., Ide S., Furuno K., Torisu K., Itou T., Motokawa C., *Heterocycles*, **34**, 2277–2279 (1992).
- 31) Matsuda Y., Katou K., Matsumoto H., Nishiyori T., Uemura T., Urakami M., *Heterocycles*, **43**, 1633–1640 (1996).
- 32) Matsuda Y., Kohra S., Katou K., Itou T., Uemura T., *Heterocycles*, **45**, 2223–2228 (1997).
- 33) Matsuda Y., Kohra S., Katou K., Itou T., Uemura T., *Heterocycles*, **48**, 2573–2579 (1998).
- 34) Matsuda Y., unpublished data.
- 35) Tominaga Y., Matsuda Y., *J. Syn. Org. Chem. Jpn*, **43**, 669–679 (1985) and references cited therein.
- 36) Matsumoto K., Uchida T., Sugi T., Kobayashi T., *Heterocycles*, **20**, 1525–1529 (1983).
- 37) Cresp T. M., Sondheimer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4412–4413 (1975).
- 38) Nozoe T., *Chem. Ind.* **23**, 1547–1556 (1970).
- 39) Breslow R., Oda M., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4787–4788 (1972).
- 40) Noyori R., Hayakawa Y., Funakura M., Takaya H., Kobayashi S., Tsutsui S., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7202–7204 (1972).
- 41) Farquhar D., Gough T. T., Leaver D., Miller J. F., Dick J. W., Jessep M. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 2553–2562.
- 42) a) Ceder O., Andersson J. E., *Acta Chem. Scand.*, **26**, 596–610 (1972); b) Show J. T., Westler W. M., Stefanco B. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1070; c) Rossman M. A., Leonard N. J., Urano S., LeBreton P. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3884–3890 (1985); d) Show J. T., Klyer K. S., Anderson M. D., *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 679–680 (1977); e) Hosman R. S., Rossman M. A., Leonard N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5497–5499 (1982).
- 43) Tominaga Y., Matsuda Y., *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 937–949 (1985) and references cited therein.
- 44) Matsuda Y., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 630–643 (2000).
- 45) Kobayashi G., Furukawa S., Matsuda Y., Natsuki R., Matsunaga S., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 124–127 (1970).
- 46) Ceder O., Winding P., Vermark K., *Acta Chem. Scand. (B)*, **30**, 466–468 (1976).
- 47) Kiyobayashi T., Yamamoto K., *J. Syn. Org. Chem. Jpn*, **55**, 274–280 (1997) and references cited therein.
- 48) Lai Y. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6678–6683 (1985).
- 49) Misumi S., *Kagaku no Ryouiki*, **32**, 651–671 (1978); “Cyclophanes,” ed. by Keehn P. M., Rosenfeld S. M., Academic Press, Inc., New York, 1983, Vol. 1, pp. 1–357, Vol. 2, pp. 359–725.
- 50) Newkome G. R., Pappalard S., Franczek F. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5152–5153 (1983).
- 51) Tanatani A., Azumaya I., Kagechika H., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **58**, 556–567 (2000).
- 52) Matsuda Y., Gotou H., Katou K., Matsumoto H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1226–1229 (1989).