

シアノ基の特性を利用した含窒素複素環の効率的な構築法の開発と天然物合成への応用

小林 祐輔

An Efficient Construction of Nitrogen-containing Heterocycles Utilizing CN Functional Groups and Its Application to the Synthesis of Natural Products

Yusuke KOBAYASHI

School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, 11-68 Koshien
Kyubancho, Nishinomiya, Hyogo 663-8179, Japan

(Received March 24, 2011)

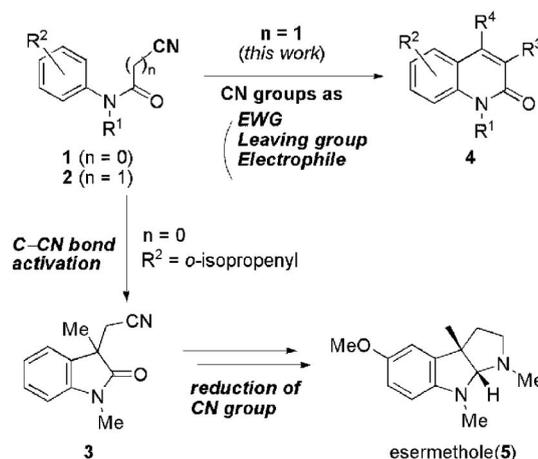
Viridicatin derivatives were synthesized from cyanoacetanilides utilizing the CN groups as electron-withdrawing groups and leaving groups. Also, the key scaffolds of glycocitlones were constructed *via* the intramolecular Houben-Hoesch-type reactions of cyanoacetanilides where the CN groups functioned as electrophiles. It was found that Houben-Hoesch-type reactions of cyanoacetanilides were promoted by α -functionalization such as perfluoroacylation and *N,N*-dimethylaminomethylenation and that introduction of such substituents at α -position with respect to the CN groups greatly influenced the physical properties and chemical reactivity of the CN groups.

Key words—cyanoacetanilide; viridicatin; glycocitlone; epoxide-arene cyclization; Houben-Hoesch reaction; quinolone

1. はじめに

シアノ基は多様な機能を持った官能基である。¹⁾ シアノ基は求電子剤として種々の求核試薬と反応し、加水分解すればカルボン酸やアミドが、炭素求核剤と反応すればイミンやケトンが、還元すればアルデヒドやアミンが得られる。また、シアノ基自身が反応しない場合でも、シアノ基は電子求引基や脱離基として機能する。さらに近年、シアノ基は遷移金属触媒を用いたカップリング反応にも応用できることが明らかとなった。すなわち、C-CN結合がニッケルやパラジウム触媒によって活性化されることを利用して、アルキンやアルケン類と炭素-炭素結合を形成する反応が活発に研究されている。²⁾ 筆者は、以上に挙げたシアノ基の性質をうまく利用することにより、CN含有化合物のこれまでに報告のない新規分子変換法の開発が可能であると考えた。

これまでに筆者は、パラジウム触媒を用いたシアノギ酸アニリド **1** ($n=0$) の分子内シアノアミド化反応により、四級炭素を有するオキシインドール骨格 **3** を構築できることを報告し、³⁾ **3** のシアノ基を足がかりに天然物 esermethole (**5**) の効率的な合成に成功した (Scheme 1).⁴⁾ オキシインドールのよ



Scheme 1. Cyanoformanilides (**1**) and Cyanoacetanilides (**2**) as Versatile Synthetic Intermediates for Nitrogen-containing Heterocycles

武庫川女子大学薬学部 (〒663-8179 兵庫県西宮市甲子園九番町 11-68)

e-mail: ykoba@mukogawa-u.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会近畿支部奨励賞(化学系薬学)の受賞を記念して記述したものである。

うな含窒素複素環は多くの天然物にみられる骨格であり様々な興味深い生物活性を示すため、入手容易な原料からの効率的な合成手法の開発は非常に重要である。今回筆者は、容易に調製可能なシアノ酢酸アニリド **2** ($n=1$) に注目し、**2** から多様なキノロン環 **4** を構築することを計画した。**2** の活性メチレン部位は様々な修飾が可能であり、シアノ基の性質・反応性と組み合わせることで多様な **2** の分子変換が可能であると考えた。

2. シアノ基の電子求引能及び脱離能を利用する viridicatin 類の迅速合成法の開発⁵⁾

4 位にアリール基を有する 2-キノロン誘導体 **6** (Fig. 1) は、抗がん・抗ウイルス活性などの様々な生物活性を示すことが知られており、^{6,7)} 数多くの合成及びその活性に関する研究が行われている。しかし、viridicatin (**8**)、⁸⁾ viridicatol (**9**)⁹⁾ や 3-*O*-methylviridicatin (**10**)¹⁰⁾ のように 3 位に水酸基を有する誘導体 **7** の合成に関しては、数例の合成法¹¹⁻¹⁴⁾ が知られているのみであり、それらの方法は多様な置換基を有する誘導体の合成に適していない。そこで、筆者は種々の置換基 R^2 , R^3 を有する viridicatin 誘導体 **7** の簡便かつ一般的な合成法の確立を目指した。

筆者はアニリン類から容易に合成可能であるシアノ酢酸アニリド **2** に注目し、そのシアノ基の電子求引基としての性質と脱離基としての性質を効果的に活用することで多様な viridicatin 類 **7** を合成できると想定した (Scheme 2)。すなわち、4 位のアリール置換基は多くの種類が入手容易である芳香族アルデヒド **12** と **2** との縮合反応 ($12+2 \rightarrow 11$) により導入できると考えた。また、縮合生成物の環化反応 ($11 \rightarrow 7$) において、シアノ基は脱離基として酸化的に除去可能であると考えた。

まず、シアノ酢酸アニリド **2a** とベンズアルデヒ

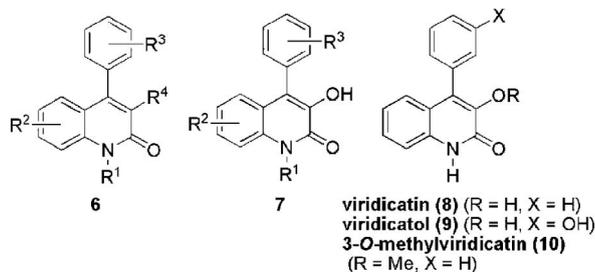
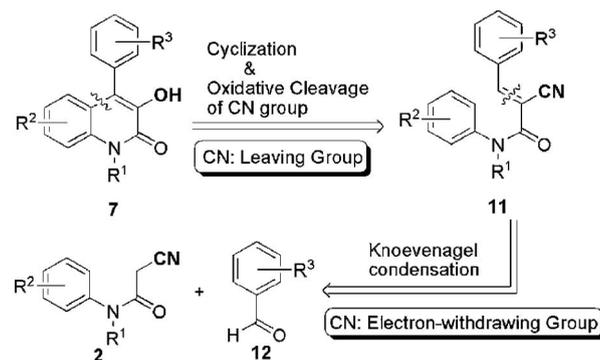
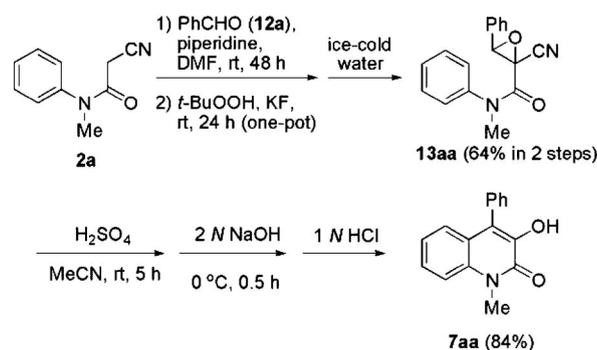


Fig. 1. Biologically Active 4-Arylquinolin-2(1*H*)-one Derivatives

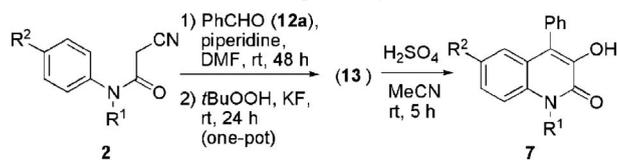
ド **12a** を用いて反応条件の探索を行った。その結果、**7a** を 3 工程で効率的に合成できることを見出した (Scheme 3)。**2a** と **12a** との Knoevenagel 縮合は *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶媒中、10–15 mol% のピペリジンを用いる条件で円滑に進行した。生成するアルケン **11** を単離することなく *t*-BuOOH を用いてワンポットで酸化することにより、エポキシド **13aa** を良好な収率で得ることができた (2 工程, 64%)。エポキシド **13aa** の環化反応¹⁵⁾ は、比較的温和な条件 (硫酸, アセトニトリル, 室温, 5 時間) で進行することを見出した。得られたシアノヒドリンを塩基で処理すると、容易に脱シアノ化反応が進行した。過剰の塩基を再び塩酸で中和すると望みのキノロン環 **7a** が 84% の収率で白色固体として得られた。高純度の生成物 **7** を分液操作やカラムクロマトグラフィーによる精製することなく、沈殿・ろ過という非常に簡単な後処理によって得ることができる本手法は実用的であると言える。



Scheme 2. Strategy for the Synthesis of 3-Hydroxy-4-arylquinolin-2(1*H*)-ones **7**



Scheme 3. Optimized Conditions for the Synthesis of 3-Hydroxy-4-arylquinolin-2(1*H*)-ones **7**

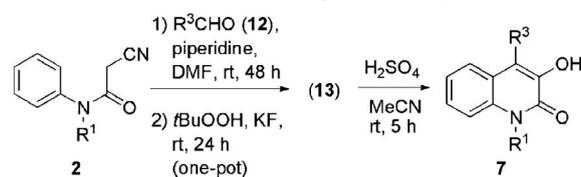
Table 1. Substrate Scope of Cyanoacetanilides **2**^a

Entry	2 (R ¹ , R ²)	13 (yield ^b)	7 (yield)
1	2b (Bn, H)	—	7ba (40 ^c)
2	2c (PMB ^d , H)	—	7ca (72 ^c)
3 ^e	2c	—	7ca (82 ^c)
4	2d (PMB, Me)	13da (49)	7da (99 ^f)
5	2e (PMB, Br)	13ea (88)	7ea (85 ^{f,g})
6	2f (Me, Cl)	13fa (69)	7fa (92 ^{f,g})

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out with 3.0 mmol of **2**. ^b Isolated yields in two steps from **2**. ^c Isolated yields in three steps from **2**. ^d PMB=4-methoxybenzyl. ^e Carried out with 30 mmol of **2c**. ^f Isolated yields from **13**. ^g **13ea** and **13fa** were consumed in 24 h.

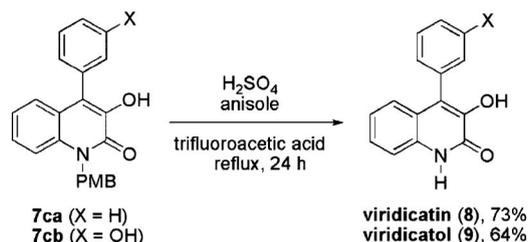
最適な反応条件を確立することができたので、次に種々の置換基 (R¹, R²) を有するシアノ酢酸アニリド **2b-f** を用いて反応を行った (Table 1)。アミド窒素原子上の置換基 R¹ は環化反応 (**13**→**7**) に必須であり、R¹ がベンジル基 (Entry 1)、パラメトキシベンジル基 (Entries 2–5) やメチル基 (Entry 6) の場合、良好な収率で対応する環化体 **7** を与えた。一方、R¹ が無保護のもの (R¹=H) では環化反応は全く進行しなかった。¹⁶⁾ 芳香環上の置換基 R² が弱い電子求引基の場合、反応の完結にやや時間を要するものの、環化体 **7** が良好な収率で得られた (Entries 5, 6)。また、Table 1 には示していないが、R² が強力な電子求引基 (R²=CF₃) の場合には環化反応は進行しなかった。本手法では、エポキシド **13** を再結晶やカラムクロマトグラフィーにより単一異性体として単離することも可能であるが (Entries 4–6)、テレスコーピングを利用して **13** の精製を行わずに環化体 **7** が得られることも特筆すべき点である (Entries 1–3)。

次に、種々の置換基 R³ を有するアルデヒド **12** について検討を行った (Table 2)。その結果、電子供与基 (Entries 1–3) や電子求引基 (Entries 4–6) を有するベンズアルデヒド誘導体だけでなく、R³ がヘテロ環の場合 (Entry 7) も対応する環化体 **7** が良好な収率で得られた。置換基 R³ は環化反応 (**13**→**7**) におけるカルボカチオン種の生成に寄与しており、電子供与性の置換基を有する基質 (Entries 1–3) では環化反応が室温で速やかに進行した

Table 2. Substrate Scope of Aldehydes **12**

Entry	2 (R ¹)	12 (R ³)	13 (yield ^a)	7 (yield)
1	2c (PMB ^d)	12b (3-HOC ₆ H ₄)	—	7cb (59 ^b)
2	2a (Me)	12c (4-MeOC ₆ H ₄)	13ac (70)	7ac (89 ^c)
3	2a	12d (1-naphthyl)	13ad (87)	7ad (90 ^c)
4	2a	12e (4-BrC ₆ H ₄)	13ae (86)	7ae (86 ^{c,e})
5	2a	12f (4-CF ₃ C ₆ H ₄)	13af (78)	7af (0 ^{c,f})
6	2a	12f	13af	7af (71 ^{c,f})
7	2a	12g (2-thienyl)	—	7ag (38 ^b)

^a Isolated yields in two steps from **2**. ^b Isolated yields in three steps from **2**. ^c Isolated yields from **13**. ^d PMB=4-methoxybenzyl. ^e **13ae** was consumed in 24 h. ^f **13af** was treated in trifluoroacetic acid at 100°C (reflux) for 24 h.

Scheme 4. Deprotection of *N*-PMB Derivatives

のに対し、強い電子求引基を有する基質では加熱条件が必要であった (Entry 5 vs. Entry 6)。また、Entry には示していないが R³ が *t*-Bu 基などの脂肪族の置換基の場合には環化反応は全く進行しなかった。

最後に、パラメトキシベンジル基を脱保護することによって viridicatin (**8**) 及び viridicatol (**9**) の合成を達成した (Scheme 4)。

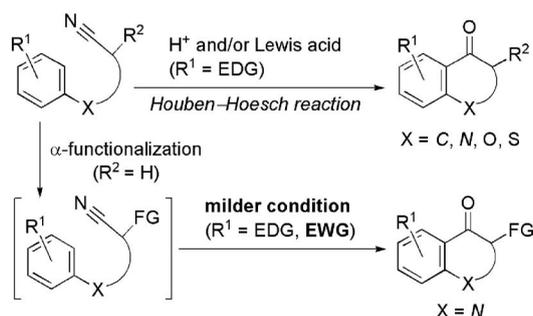
3. シアノ基を求電子剤として利用する多置換キノロン骨格合成法の開発^{17–19)}

3-1. シアノ基 α 位のペルフルオロアシル化によって促進される Houben-Hoesch 型反応の開発¹⁷⁾

Houben-Hoesch 反応^{20–22)} はニトリルの芳香族求電子置換反応であり、その分子内反応により 1-テトラロンやクロモン、4-キノロンといった様々な環状化合物が生成する。ニトリルは他のカルボン酸誘導体である酸クロリドなどと比較して取り扱いが容易である反面、一般的に反応性が乏しく、強い酸性

条件で活性化するだけでなく電子豊富な芳香環を使用しなければ良好な収率は得られない。筆者はより温和な条件での Houben-Hoesch 反応を目指し、以下のような作業仮説を立てた (Scheme 5)。すなわち、シアノ基 α 位を修飾することによって中間体のニトリルの反応性を向上させ、反応を促進するというものである。また、 α 位の修飾と環化反応が一挙に進行すれば、官能基化された環化体を迅速に得ることが可能になる。

まず、シアノ酢酸アニリド **2** を用いて種々の検討を行った (Table 3)。興味深いことに、**2** の DMF 溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) を反応させたところ、シアノ基 α 位へのトリフルオロアセチル化と Houben-Hoesch 型の反応が一挙に進行し、3 位にトリフルオロアセチル基を有するキノロン環



Scheme 5. Synthetic Strategy for α -Functionalized Benzene-fused Cyclic Ketones

Table 3. Survey and Optimization of Reaction Conditions^{a,b}

Entry	Substrate (R)	x (equiv.)	Solvent ^c	Yield of 15a ^d (%)
1	2a (CN)	1.0	DMF	14
2	2a	2.0	DMF	38
3	2a	3.0	DMF	84
4 ^e	2a	3.0	DMF	89
5	2a	3.0	—	0 ^f
6	2a	3.0	DMA	0 ^f
7 ^g	14 (CO ₂ Et)	3.0	DMF	0 ^f

^a Unless otherwise stated, all reactions were carried out with 3.0 mmol of each substrate. ^b TFAA=trifluoroacetic anhydride. ^c DMF=*N,N*-dimethylformamide, DMA=*N,N*-dimethylacetamide. ^d Isolated yields. ^e 15 mmol of **2a** was employed. ^f No reaction occurred. ^g 1.0 mmol of **14** was employed.

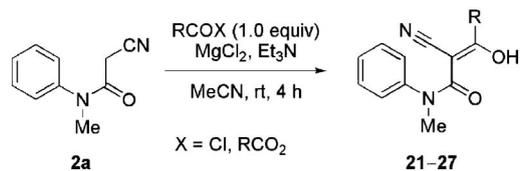
15a が得られることを見出した (Entry 1)。3 当量の TFAA を使用することで収率は 84% まで向上し (Entries 1, 2 vs. Entry 3), 反応のスケールアップも容易に行うことができた (Entry 4)。反応を無溶媒条件や *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 中に行うと反応は全く進行しなかったことから (Entries 5, 6), DMF が重要な役割をしていることが示唆された。また Entry 7 の結果より、本タンデム型反応にはシアノ基が必須であることがわかった。本タンデム型トリフルオロアセチル化-環化反応は置換基を有するシアノ酢酸アニリド類 **2h-k** にも適用可能であり、対応するキノロン環 **15h-k** が中程度から良好な収率で得られた (Table 4, Entries 2-5)。また、他のペルフルオロアルカン酸無水物を用いた場合にも同様のタンデム型反応が進行し、対応するキノロン環 **18-20** が高い収率で得られた (Entries 8-10)。一方、無水酢酸や無水安息香酸を作用させた場合には反応は全く進行しなかった (Entries 6, 7)。

Table 4 で使用したカルボン酸無水物の違いによる反応性の相違を究明するため、中間体 **21-27** を別途合成し、それらのシアノ基の赤外吸収 (IR) ス

Table 4. Scope and Limitations^a

Entry	2 (R ¹ , R ²)	Anhydride (R)	Product, Yield ^b (%)
1	2g (H, H)	CF ₃	15g , 0 ^c
2	2h (<i>p</i> -Me, Me)	CF ₃	15h , 82
3	2i (<i>p</i> -Br, Me)	CF ₃	15i , 60
4 ^d	2j (<i>o</i> -Me, Me)	CF ₃	15j , 55
5	2k	CF ₃	15k , 60
6	2a (H, Me)	CH ₃	16a , 0 ^e
7	2a	C ₆ H ₅	17a , 0 ^e
8	2a	CF ₂ Cl	18a , 85
9	2a	CF ₃ CF ₂	19a , 86
10	2a	CF ₃ CF ₂ CF ₂	20a , 84

^a All reactions were carried out with 3.0 mmol of each substrate. ^b Isolated yields. ^c The reaction resulted in a complex mixture. ^d The reaction was carried out at 50°C. ^e No reaction occurred.

Table 5. Comparison among ^{13}C NMR and IR Spectra of CN Groups

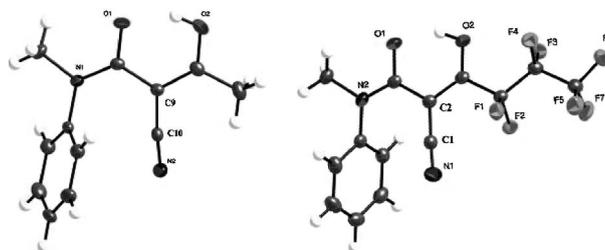
Entry	Product (R)	Yield ^a (%)	^{13}C NMR ^b (ppm)	IR ^c (cm^{-1})
1	21 (CH ₃)	75	115.2	2211
2	22 (C ₆ H ₅)	53	116.1	2212
3	23 (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	85	115.1	2213
4	24 (CF ₃)	58	110.8	2223
5	25 (CF ₂ Cl)	20	111.2	2222
6	26 (CF ₃ CF ₂)	40	110.6	2224
7	27 (CF ₃ CF ₂ CF ₂)	11	110.6	2224

^a Isolated yields. ^b Chemical shifts of CN groups observed in CDCl₃. ^c Wavenumbers of C≡N absorption bands.

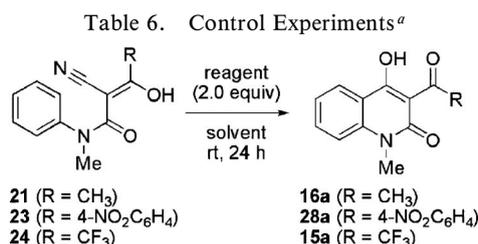
ペクトル及び ^{13}C NMR スペクトルを比較した (Table 5). ペルフルオロアシル化体 **24–27** (Entries 4–7) のシアノ基の C≡N 伸縮振動による吸収は 2222–2224 cm^{-1} であり, アシル化体 **21–23** (Entries 1–3) の吸収 (2211–2213 cm^{-1}) よりも 9–13 cm^{-1} 高波数側であった. これらの結果は, **24–27** の C≡N 結合の強度が **21–23** と比べて高いことを示している. また, シアノ基の ^{13}C NMR 化学シフトを比較すると, ペルフルオロアシル化体 **24–27** の方がアシル化体 **21–23** よりも 3.9–5.5 ppm 高磁場側であり (**24–27**: 110.6–111.2 ppm, **21–23**: 115.1–116.1 ppm), **24–27** のシアノ基の電子密度が非常に高くなっていることがわかった.

さらに, **21** 及び **27** の X 線結晶構造²³⁾ を解析したところ, **27** の C≡N 結合長 (1.136(2) Å) は **21** (1.157(4) Å) と比較して非常に短くなっていることが明らかとなった (Fig. 2).

次に, アシル化体 **21**, **23** 及びトリフルオロアセチル化体 **24** の反応性を比較した (Table 6). トリフルオロアセチル化体 **24** の DMF 溶液に 2 当量の TFAA を作用させると速やかに反応が進行し **15a** が得られたのに対し (Entry 3), アシル化体 **21** 及び **23** は同じ反応条件下で全く反応しなかった (Entries 1, 2). また, **24** の環化反応を DMA 溶媒や無溶媒条件で行うと収率の低下がみられたことから (Entries 5, 6), **24** の環化反応に DMF が重要な役割をしていることが示唆された. さらに, TFAA

Fig. 2. ORTEP Diagrams of **21** (left) and **27** (right)

Selected bond length and angles (deg) of **21** (Å): C(10)-N(2) 1.157(4); C(9)-C(10)-N(2) 175.0(3). Selected bond length (Å) and angles (deg) of **27**: C(1)-N(1) 1.136(2); C(2)-C(1)-N(1) 176.70(18).



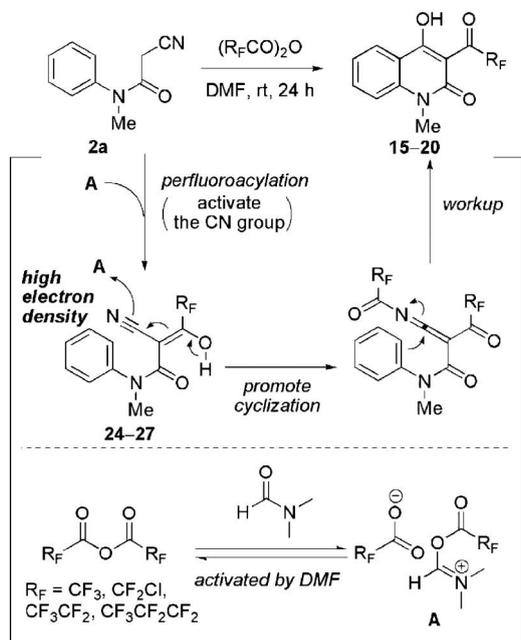
Entry	Substrate (R)	Reagent	Solvent	Product, Yield ^b (%)
1	21 (CH ₃)	TFAA	DMF	16a , 0 ^c
2	23 (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	TFAA	DMF	28a , 0 ^c
3 ^d	24 (CF ₃)	TFAA	DMF	15a , 89
4 ^{d,e}	24	TFAA	DMF	15a , 80
5	24	TFAA	—	15a , 0 ^c
6	24	TFAA	DMA	15a , 50
7	24	TFA	DMF	15a , 0 ^c
8	24	Ac ₂ O	DMF	15a , 0 ^c

^a Unless otherwise specified, all reactions were carried out with 0.3 mmol of each substrate. ^b Isolated yields. ^c No reaction occurred. ^d 1.0 mmol of **24** was employed. ^e 1.0 equiv. of TFAA was used.

の代わりにトリフルオロ酢酸 (TFA) や無水酢酸 (Ac₂O) を用いても **24** は全く反応せず (Entries 7, 8), TFAA は **24** の環化反応に必須であることがわかった.

以上の結果より, 本タンデム反応の反応機構は以下のように考えることができる (Scheme 6). まず, 無水ペルフルオロアルカン酸は DMF と反応して Vilsmeier 型の試薬 **A** を生成する.²⁴⁾ **2** の活性メチレンは試薬 **A** によってアシル化され, 中間体 **24–27** を与える. 電子密度の増大した **24–27** のシアノ基は求電子剤 (試薬 **A** あるいは無水ペルフルオロアルカン酸) による活性化を受け易くなり, その結果, 続く環化反応が促進され環化体 **15–20** を与える.

シアノ基の α 位にペルフルオロアシル置換基が導入されると, シアノ基の物理的な性質だけでなく



Scheme 6. A Plausible Mechanism for Perfluoroacylation-induced Cyclization of Cyanoacetanilides

その反応性が大きく変化し、分子内 Houben-Hoesch 反応が促進されることが明らかとなった。

3-2. シアノ基 α 位のジメチルアミノメチレン化反応によって促進される Houben-Hoesch 型反応の開発と glycocitlone 類合成への応用^{18,19)} 4 位に水酸基あるいはアルコキシ基を有するキノロン環 **29** は glycocitlone 類 (**30-32**)²⁵⁾ を始め多くの天然物に含まれる骨格であり (Fig. 3), 抗ウイルス活性などの様々な生物活性を示すことが知られている。²⁶⁾

筆者は、3 位及び 4 位にそれぞれ修飾可能である官能基 (ホルミル基及び水酸基) を有するキノロン骨格 **33** が多様な **29** を合成するための重要な中間体になり得ると考え、**33** の効率的な合成法の確立を目指した。**33** は前項と類似の合成戦略によってシアノ酢酸アニリド **2** と DMF から合成できるものと考えた (Scheme 7)。

種々の検討を行った結果、**2a** の DMF 溶液に 3 当量の無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf₂O) を作用させると、活性メチレン部位のホルミル化とシアノ基の分子内芳香族求電子置換反応が一挙に進行し、望むキノロン環 **33a** が良好な収率で得られることを見出した (Table 7, Entries 1-3)。反応系中で発生すると予想されるトリフルオロメタンスル

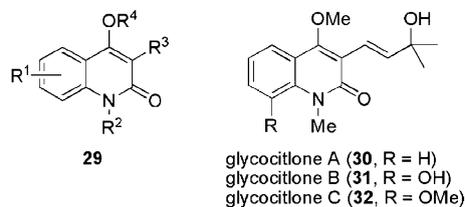
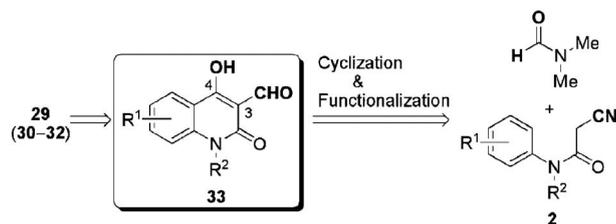


Fig. 3. 4-Alkoxy- and 4-Hydroxyquinolin-2(1H)-ones



Scheme 7. Synthetic Strategy

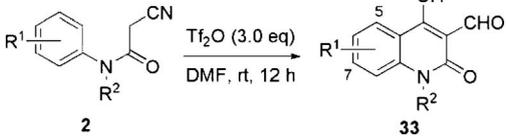
Table 7. Survey of the Reaction Conditions^a

Entry	Substrates (R)	Reagent ^b (equiv.)	Yield of 33a ^c
1	2a	Tf ₂ O (3.0)	71
2 ^d	2a	Tf ₂ O (3.0)	84
3	2a	Tf ₂ O (1.0)	26
4	2a	TfOH (3.0)	0 ^e
5	2a	Tf ₂ O (1.0) + TfOH (2.0)	29
6 ^f	2a	Tf ₂ O (3.0)	0 ^e
7	14 (CO ₂ Et)	Tf ₂ O (3.0)	0 ^g

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out with 3.0 mmol of substrates in *N,N*-dimethylformamide (3.0 ml, 13 equiv.). ^b Tf=trifluoromethanesulfonyl. ^c Isolated yields. ^d 15 mmol of **2a** was employed. ^e No reaction occurred. ^f The reaction was carried out in *N,N*-dimethylacetamide (DMA). ^g 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxoquinoline-3-carbaldehyde was obtained in 79% yield.

ホン酸 (TfOH) は反応に関与していないことが示唆された (Entries 4, 5)。また、溶媒を DMA に替えると反応が全く進行しなくなることから (Entry 6)、反応系中で発生する Vilsmeier 型の反応剤²⁷⁾ が本タンデム反応においても重要な役割をしていると考えられる。さらに、本分子変換反応には基質のシアノ基も必須であることがわかった (Entry 7)。

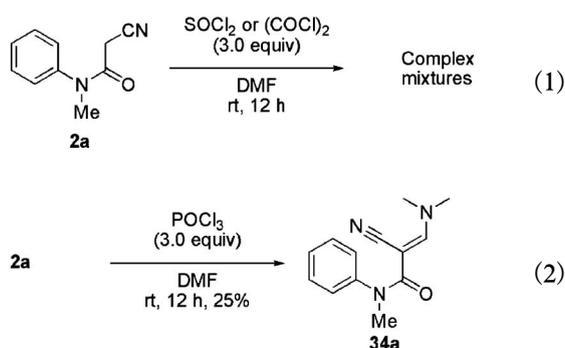
キノロン環 **33** 合成の最適条件を確立することができたので、次に種々の置換基 R¹, R² を有する基質への適用を試みた (Table 8)。芳香環のパラ位

Table 8. Tf₂O-mediated Tandem Formylation/Cyclization of Cyanoacetanilides **2**^{a,b}


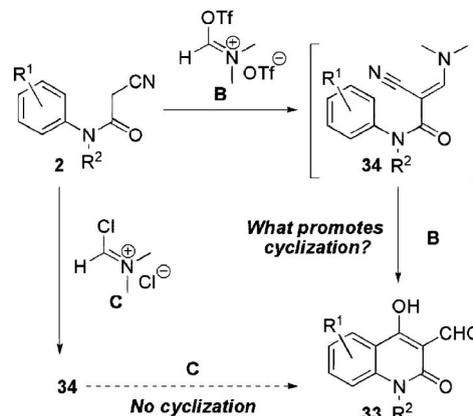
Entry	2 (R ¹ , R ²)	Products	Yield (%) ^c
1	2h (<i>p</i> -Me, Me)	33h	79
2	2l (<i>p</i> -OMe, Me)	33l	69
3	2m (<i>p</i> -Cl, Me)	33m	80
4	2i (<i>p</i> -Br, Me)	33i	68
5	2n (<i>p</i> -CF ₃ , Me)	33n	61
6	2o (<i>m</i> -Me, Me)	33o (5-Me) + 33o' (7-Me)	78 ^d
7	2j (<i>o</i> -Me, Me)	33j	80
8	2p (<i>o</i> -OMe, Me)	33p	69
9	2k	33k	82

^a Unless otherwise stated, the reactions were carried out with 3.0 mmol of substrates in *N,N*-dimethylformamide (3.0 ml, 13 equiv.). ^b Tf = trifluoromethanesulfonyl. ^c Isolated yields. ^d The ratio between **33o** and **33o'** determined by ¹H NMR experiment was 35 : 65.

(Entries 1–5), メタ位 (Entry 6) あるいはオルト位 (Entries 7, 8) に置換基を有する場合にも良好な収率で対応する環化体 **33** を与えた。また、三環性の化合物である **33k** も高収率で得られた (Entry 9)。特筆すべきは、本反応が非常に強い電子求引基である CF₃ 基を有する基質にも適用可能な点である (Entry 5)。



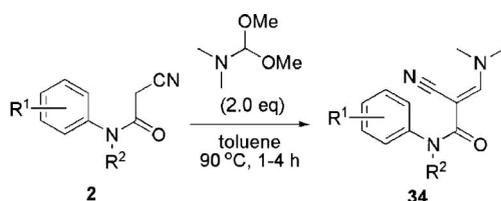
非常に興味深いことに、本タンデム型反応は Tf₂O の代わりに塩化チオニル (SOCl₂) や塩化オキサリル ((COCl)₂)、オキシ塩化リン (POCl₃) を用いた場合には全く進行しない (Eqs. 1, 2)。また、POCl₃ を用いた場合では環化前駆体であると推察

Scheme 8. Working Hypothesis for the Tandem Reaction of **2**

されるアクリルアニリド **34a** が 25% の収率で得られた (Eq. 2).^{28,29} 筆者は、これらの結果の相違が反応系中で発生する Vilsmeier 型の反応剤の反応性に起因するものと考え、以下のような作業仮説を立てた (Scheme 8)。すなわち、POCl₃ 由来の Vilsmeier 反応剤 **C** は **2** の活性メチレンと反応して **34** を生じるものの、**34** を環化する作用を持たない。それに対し、Tf₂O 由来の Vilsmeier 型反応剤 **B** は **34** の環化反応も促進し、**33** を生成するというものである。

そこで、Scheme 8 に示した作業仮説を検証するため種々の **34** を合成し (Table 9)、その反応性を検討した (Table 10)。**34** はシアノ酢酸アニリド **2** と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMFDMA) をトルエン中加熱することによって 61–99% の収率で合成することができた (Table 9, Entries 1–8)。

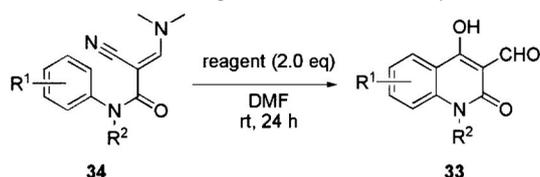
次に、合成した **34** の反応性を調べた (Table 10)。予想通り、**34** の DMF 溶液を Tf₂O で処理すると望む環化反応が進行し、目的の環化体 **33** が 88% の収率で得られた (Entry 1)。この結果は、Table 7, 8 におけるタンデム型反応が **34** を経由して進行しているということを強く示唆するものである。先の結果と同様、DMF は環化反応において重要な役割を担っていると考えられる (Entry 1 vs. Entry 2)。面白いことに、**34** は POCl₃ や TfOH を用いる条件では全く反応しないが (Entries 3, 4),³⁰ TFAA と反応し **33** を高収率で与えることを見出した (Entry 5)。TFAA は Tf₂O よりも安価に入手可能かつ安全に取り扱えるため、グラムスケールの

Table 9. Synthesis of 2-Cyano-3-dimethylaminoacrylanilides **34^a**

Entry	2 (R ¹ , R ²)	Products	Yield (%) ^b
1	2a (H, Me)	34a	91
2 ^c	2a	34a	99
3	2h (<i>p</i> -Me, Me)	34h	85
4	2o (<i>m</i> -Me, Me)	34o	61
5	2j (<i>o</i> -Me, Me)	34j	76
6	2p (<i>o</i> -OMe, Me)	34p	93
7	2c (H, PMB)	34c	62
8	2g (H, H)	34g	83

^a All reactions were carried out with 3.0 mmol of substrates in toluene.

^b Isolated yields. ^c 80 mmol of **2a** was used.

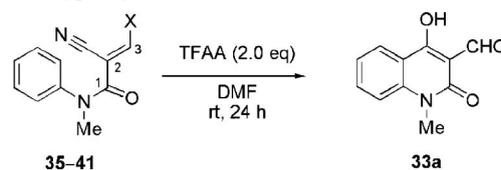
Table 10. Investigation of the Reactivity of **34^a**

Entry	34 (R ¹ , R ²)	Reagent	Products	Yield (%) ^b
1	34a (H, Me)	Tf ₂ O	33a	88
2 ^c	34a	Tf ₂ O	33a	0 ^d
3	34a	POCl ₃	33a	0 ^d
4	34a	TfOH	33a	0 ^d
5	34a	TFAA	33a	89
6 ^e	34a	TFAA	33a	88
7	34h (<i>p</i> -Me, Me)	TFAA	33h	91
8	34o (<i>m</i> -Me, Me)	TFAA	33o + 33o'	86 ^f
9	34j (<i>o</i> -Me, Me)	TFAA	33j	83
10	34p (<i>o</i> -OMe, Me)	TFAA	33p	70
11	34c (H, PMB)	TFAA	33c	95
12	34g (H, H)	TFAA	33g	0 ^d

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out with 1.0 mmol of substrates in DMF. ^b Isolated yields. ^c Dichloromethane was used as solvent instead of DMF. ^d No reaction occurred. ^e 80 mmol of **2a** was used.

^f The ratio between **3o** and **3o'** determined by ¹H NMR experiment was 35 : 65.

合成も容易に行うことが可能である (Entry 6). そこで、以下 TFAA を用いる環化反応を検討した。二級アミド **34g** の環化反応は進行しなかったが (Entry 12),¹⁶⁾ 種々の置換基 R¹, R² を有する **34** の環化反応は円滑に進行し、対応する環化体 **33** を良

Table 11. The Influence of α -Substituents on Houben-Hoesch-type Cyclization of **35–41**

Entry	Substrates (X)	Yield (%) ^a
1	35 (N-pyrrolidine)	55
2	36 (N-piperidine)	84
3	37 (N-morpholine)	62
4	38 (N-Bn)	64
5	39 (N-4-OMe-phenyl)	42
6	40 (N-imidazole)	0 ^b
7	41 (-OEt)	0 ^c

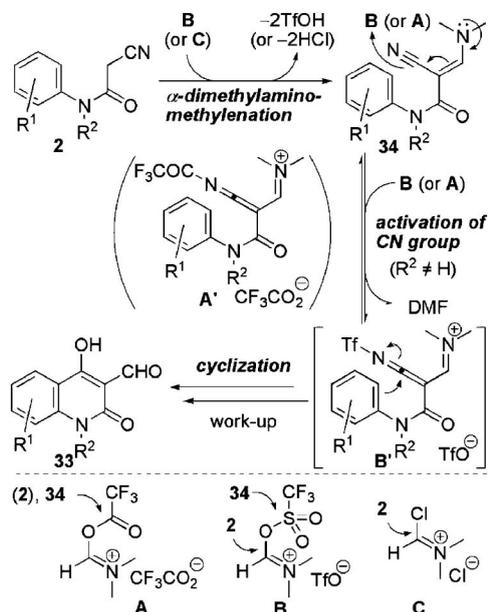
^a Isolated yields. ^b The reaction led to a complex mixture. ^c 56% of **41** was recovered.

好な収率で得ることができた (Entries 7–11).

Table 10 では **34** の様々な試薬に対する反応性を明らかにした。次に筆者は、環化反応が基質 **34** のジメチルアミノメチレン置換基によって促進されているのではないかと考え、以下のような実験を行った (Table 11)。すなわち、3 位に種々の置換基 (X) を有するアクリルアニリド **35–41** を合成し、それらの TFAA に対する反応性を比較した。

X に脂肪族アミンが置換している基質 **35–38** の場合、TFAA による環化反応は **34** と同様に円滑に進行し、**33a** が中程度から良好な収率で得られた (Entries 1–4)。それに対し、X に芳香族アミンが置換している基質 **39** では反応性・収率ともに低下した (Entry 5)。また、X がヘテロ環やエトキシ基の場合、環化反応は全く進行しなかった (Entries 6, 7)。これらの結果は、置換基 X の電子供与能 (すなわち、窒素原子からの電子の押し出し) が環化反応に重要であることを意味している。

以上の結果より考えられる反応機構を Scheme 9



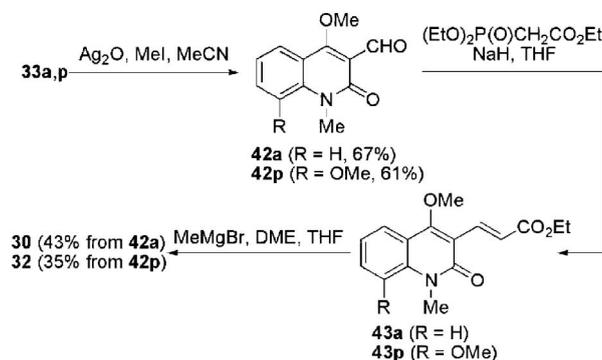
Scheme 9. A Plausible Mechanism

に示した。2の活性メチレンは試薬B(又はC)のイミニウム炭素と反応することによってジメチルアミノメチレン化され、34を与える。34のシアノ基はジメチルアミノメチレン置換基からの電子の押し出しによって、試薬BあるいはAによる活性化(トリフルアト化あるいはトリフルオロアセチル化)を受け易くなる(試薬Cはそのようなシアノ基の活性化ができない)。その結果、中間体B'(又はA')からの環化反応が促進され、環化体33を与える。

最後に、得られた環化体33を利用して glycocitlone 類の合成を行った(Scheme 10)。33は3,4位にそれぞれホルミル基及び水酸基を有するため、それらの官能基を足掛かりに多様な修飾が可能である。まず、酸化銀とヨウ化メチルを用いて33a, 33pの水酸基をメチル化した。その後、得られたメチルエーテル体42a, 42pをHWE反応により α , β -不飽和エステル43a, 43pへと変換した。最後に43a, 43pを臭化メチルマグネシウムと反応させ glycocitlone A(30)及び glycocitlone C(32)の合成を達成した。

4. おわりに

シアノ基の性質・反応性をうまく使い分けることで、同一の出発原料であるシアノ酢酸アニリドから多様な置換基を有するキノロン環を合成することができた。また、それらの合成を通じて、シアノ基の



Scheme 10. Synthesis of Glycocitlones

隣接位への修飾がシアノ基の物理的性質や反応性に変化を及ぼすことを明らかにした。シアノ基の物理的性質と反応性に関する新たな知見は、シアノ基を活かした新しい反応の開発等に役立つものと期待している。

謝辞 本研究を行うにあたり終始ご指導・ご助言を賜りました原山 尚先生(岡山大学名誉教授)、武庫川女子大学薬学部・來海徹太郎准教授並びに京都大学大学院薬学研究科・竹本佳司教授に厚く御礼申し上げます。また、X線結晶構造解析の測定及び物性に関する有益なご助言を頂きました徳島文理大学香川薬学部・東屋 功教授、片桐幸輔助教に心より御礼申し上げます。さらに、本研究の遂行にご協力頂いた武庫川女子大学薬学部・中谷光江学士を始め多くの学部学生に感謝致します。本研究の一部は科学研究費補助金・若手研究(スタートアップ)の助成により行われたものであり、ここに深謝致します。

REFERENCES

- 1) Rappoport Z., "The Chemistry of the Cyano Group," Interscience Publishers (J. Wiley & Sons), New York, 1970.
- 2) Nakao Y., Hiyama T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **65**, 999-1008 (2007).
- 3) Kobayashi Y., Kamisaki H., Yanada R., Takemoto Y., *Org. Lett.*, **8**, 2711-2713 (2006).
- 4) Kobayashi Y., Kamisaki H., Takeda H., Yasui Y., Yanada R., Takemoto Y., *Tetrahedron*, **63**, 2978-2989 (2007).
- 5) Kobayashi Y., Harayama T., *Org. Lett.*, **11**,

- 1603–1606 (2009).
- 6) Capell B. C., Olive M., Erdos M. R., Cao K., Faddah D. A., Tavarez U. L., Conneely K. N., Qu X., San H., Ganesh S. K., Chen X., Avallone H., Kolodgie F. D., Virmani R., Nabel E. G., Collins F. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 15902–15907 (2008).
 - 7) Cappelli A., Pericot Mohr G., Gallelli A., Rizzo M., Anzini M., Vomero S., Mennuni L., Ferrari F., Makovec F., Menziani M. C., De Benedetti P. G., Giorgi G., *J. Med. Chem.*, **47**, 2574–2586 (2004).
 - 8) Luckner M., Mothes K., *Tetrahedron Lett.*, **3**, 1035–1039 (1962).
 - 9) Mohammed Y. S., Luckner M., *Tetrahedron Lett.*, **4**, 1953–1958 (1963).
 - 10) Austin D. J., Myers M. B., *J. Chem. Soc.*, **1**, 1197–1198 (1964).
 - 11) Luckner M., Mohammed Y. S., *Tetrahedron Lett.*, **5**, 1987–1989 (1964).
 - 12) Smith H. W., Rapoport H., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6083–6089 (1969).
 - 13) Terada A., Yabe Y., Miyadera T., Tachikawa R., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 807–810 (1973).
 - 14) Arshad N., Hashim J., Kappe C. O., *J. Org. Chem.*, **73**, 4755–4758 (2008).
 - 15) Taylor S. K., *Org. Prep. Proced. Int.*, **24**, 245–284 (1992).
 - 16) Itai A., Toriumi Y., Tomioka N., Kagechika H., Azumaya I., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6177–6180 (1989).
 - 17) Kobayashi Y., Katagiri K., Azumaya I., Harayama T., *J. Org. Chem.*, **75**, 2741–2744 (2010).
 - 18) Kobayashi Y., Harayama T., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6665–6667 (2009).
 - 19) Kobayashi Y., Nakatani T., Tanaka R., Okada M., Torii E., Harayama T., Kimachi T., *Tetrahedron*, **67**, 3457–3463 (2011).
 - 20) Spoerri P. E., DuBois A. S., *Org. React.*, **5**, 387–412 (1949).
 - 21) Sato Y., Yato M., Ohwada T., Saito S., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3037–3043 (1995).
 - 22) Nakamura S., Sugimoto H., Ohwada T., *J. Org. Chem.*, **73**, 4219–4224 (2008).
 - 23) The Cambridge Crystallographic Data Centre, “CCDC 763341 (**21**) and CCDC 763342 (**27**).”: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>, cited 4 May, 2011.
 - 24) Mekhafia A., Mutter R., Heal W., Chen B., *Tetrahedron*, **62**, 5617–5625 (2006).
 - 25) Ito C., Kondo Y., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 65–70 (2000).
 - 26) Barr S. A., Boyd D. R., Sharma N. D., Loke P. L., *Heterocycles*, **79**, 831–850 (2009).
 - 27) Marson C. M., *Tetrahedron*, **48**, 3659–3726 (1992).
 - 28) Selvi S., Perumal P. T., *Org. Prep. Proc. Int.*, **33**, 194–198 (2001).
 - 29) Meth-Cohn O., Rhouati S., Tarnowski B., Robinson A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1537–1543 (1981).
 - 30) Adams D. R., Adams C., *Synth. Commun.*, **20**, 469–475 (1990).