

平成 29 年度 博士学位論文

創薬を志向した多環式芳香族複素環化合物の
効率的合成法の開発

加藤 淳也

目次

序章	1
第一章 ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類の効率的合成法の開発と創薬への応用	
1-1 序論	6
1-2 反応条件の検討	12
1-2-1 塩基の検討	13
1-2-2 溶媒の検討	13
1-2-3 反応温度の検討	14
1-2-4 反応条件の決定	14
1-3 A 環部に置換基または A 環部内に窒素原子を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	15
1-3-1 A 環部に置換基を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	15
1-3-2 A 環部内に窒素原子を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成 ...	20
1-4 B 環部 5 位に置換基を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	24
1-5 A 環部および B 環部 5 位に置換基を有する多置換ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	29
1-6 C 環部 2 位および 3 位に置換基を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	33
1-6-1 C 環部 3 位に電子求引性置換基を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	34
1-6-2 C 環部 2 位に置換基を有するピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	40
1-7 ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン 3aj の 2 位チオメチル基を利用した誘導化検討	51
1-8 ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン類の効率的合成法を活用した新規 XO 阻害剤の創製	56
1-8-1 序論	56
1-8-2 新規 XO 阻害剤を指向したピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン 49 の設計	59
1-8-3 ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン 49 の合成	60
1-8-4 ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]キノリン 49 の XO 阻害活性評価	63

第二章 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用した多環式芳香族複素環化合物群の効率的合成法の開発とその応用研究

2-1	序論.....	65
2-2	ベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類の効率的合成法の開発	71
2-2-1	序論.....	71
2-2-2	反応条件の検討	75
2-2-3	A 環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	78
2-2-4	A 環部内に窒素原子を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	80
2-2-5	B 環部 5 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	83
2-2-6	A 環部 3 位に置換基を有し, B 環部 5 位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	85
2-2-7	B 環部 6 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	87
2-2-8	B 環部 5 位および 6 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	90
2-2-9	D 環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2- <i>a</i>]キノリン類縁体の合成	92
2-3	ジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法の開発とその応用	96
2-3-1	序論.....	96
2-3-2	反応条件の検討	101
2-3-3	A 環部に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成	104
2-3-4	A 環部内に窒素原子を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成	107
2-3-5	C 環部に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成	110
2-3-6	D 環部の 1 位に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成	116
2-3-7	Aristoyagonine および Aristocularine の合成	121
総括		123
実験の部		128
引用文献		224
謝辞		231

略語表一覧

本論文中，以下の略語を使用した．

Ac	acetyl
ALK	anaplastic lymphoma kinase
Anal.	elemental analysis
cAMP	cyclic adenosine 3',5'-monophosphate
ATP	adenosine 5'-triphosphate
Bn	benzyl
Bu	butyl
<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
CETP	cholesteryl ester transfer protein
Cp	cyclopentadienyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DOS	diversity-oriented synthesis
DNA	deoxyribonucleic acid
EDG	electron-donating group
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron-withdrawing group
GPR	G-protein coupled receptor
HMTA	hexamethylenetetramine
h	hour
HR-MS	High-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IR	infrared spectroscopy
<i>k</i>	reaction rate constant
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
Me	methyl

min	minutes
MOM	methoxymethyl
MOMCl	chloromethyl methyl ether
Mp	melting point
NAD ⁺	nicotinamide adenine dinucleotide
NMR	nuclear magnetic resonance
N.D.	not detected
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
OAc	acetoxy
OMes	<i>o</i> -mesitylenesulfoxy
OTf	trifluoromethansulfoxy
PDE	phosphodiesterase
Ph	phenyl
Pr	propyl
rt	room temperature
SET	single electron transfer
S _N Ar	nucleophilic aromatic substitution
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TLR	toll-like receptor
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
XDH	xanthine dehydrogenase
XO	xanthine oxidase
XOR	xanthine oxidoreductase
Xphos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

序章

多環式芳香族複素環化合物は、三環式以上でかつ複素環を一つ以上含む化合物の総称であり、 π 共役系の延長した平面性の高い構造を有している。また、縮合環（複素環も含めて）の種類や縮環形式（直線縮合環型や翼状縮合環型）の違いにより、平面構造を維持しながら分子形状、置換基配置および環内電子分布などの特性を変えることができる。したがって、本化合物は生体内に存在するタンパク質の結合ポケットの多彩な分子形状や電気的性質に対応した制御分子の創製に有用であると考えている。

さらに、多環式芳香族複素環化合物は窒素原子（N）や酸素原子（O）などの電気陰性度の高いヘテロ原子を有しているため、そのヘテロ原子が有する極性効果により、脂溶性の低減や水溶性の向上が期待できる化合物群である。脂溶性の高い化合物は、標的タンパク質以外のタンパク質と非特異的に結合して副作用を発現することが懸念されている¹⁾。また水溶性の低い化合物は、低いバイオアベイラビリティを示すものが多い²⁾。そのために近年の創薬化学では、薬理活性の向上のみならず脂溶性や水溶性などの物性を意識した **drug-like** な化合物設計が指向されている³⁾。したがって、脂溶性の低減や水溶性の向上が期待できる多環式芳香族複素環化合物は **drug-like** な化合物群であると考えることができる。

一方、生体内には平面性化合物を好んで認識する多彩なタンパク質が存在する。代表的なものとしてアデノシンを認識するアデノシン受容体⁴⁾、環状アデノシンーリン酸（cAMP）を認識する cAMP ホスホジエステラーゼ⁵⁾、アデノシン三リン酸（ATP）を認識するキナーゼ⁶⁾、ヒポキサンチンまたはキサンチンを認識するキサンチンオキシダーゼ（XO）⁷⁾などが知られている。いずれのタンパク質も平面性のプリン骨格（Figure 1）を有するアデニン関連生体分子を基質としている。

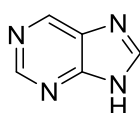


Figure 1

上記タンパク質の結合ポケットは、それぞれ分子形状は異なるものの、基質中の平面性のプリン骨格部分を認識するために芳香族性アミノ酸残基や疎水性アミノ酸残基に囲まれた狭い空間を形成していることが多い。この特徴的な結合ポケットでの基質との間に形成される相互作用では、 π - π スタッキング型、CH/ π 型や陽電荷/ π 型相互作用および疎水性相互作用などの多様な種類の分子間相互作用^{3a)}が関与している。したがって、平面構造を維持しながら分子形状、置換基配置および環内電子分布を変えることのできる特性をもつ多環式芳香族複素環化合物群は、特に平面性化合物を好んで認識するタンパク質を標的した創薬研究に有効活用できるものと考えている。

実際に、多環式芳香族複素環化合物の中には生物活性化合物が数多く存在し、その中から多数の臨床開発品や医薬品が創出されている。以下にそれらの代表例を示す (Figure 2)。

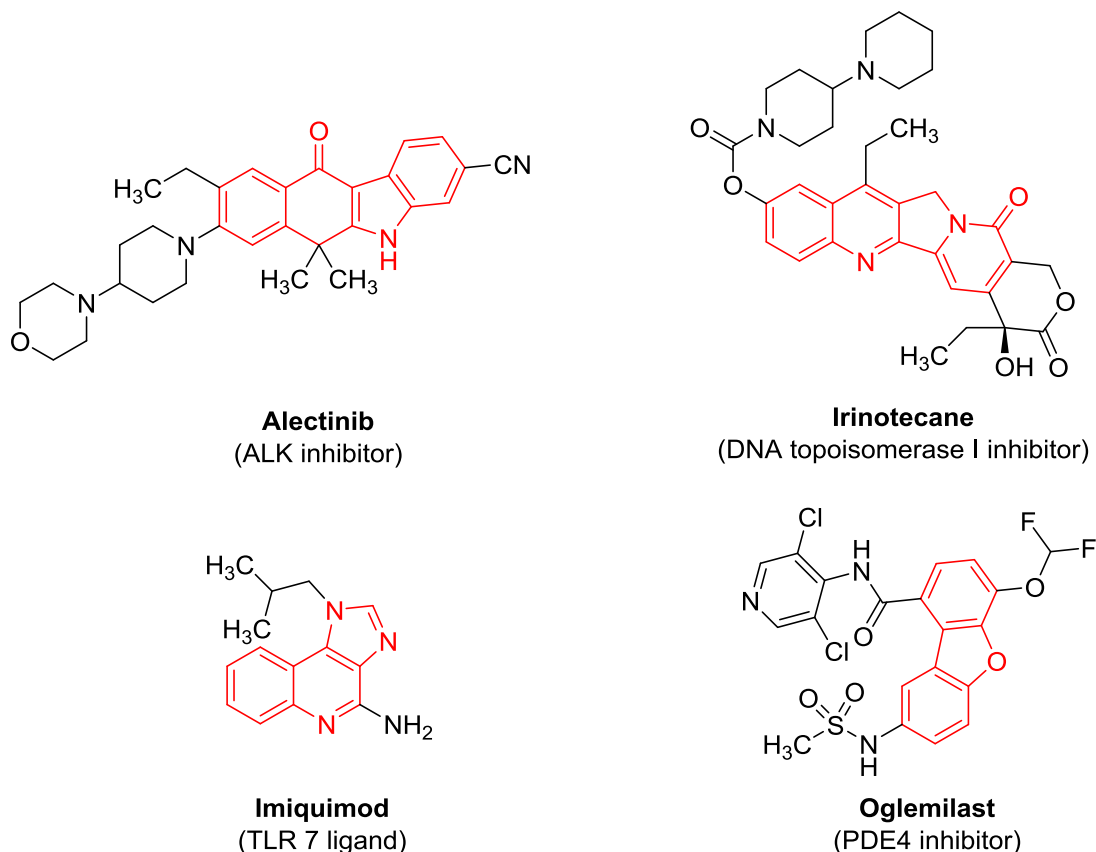
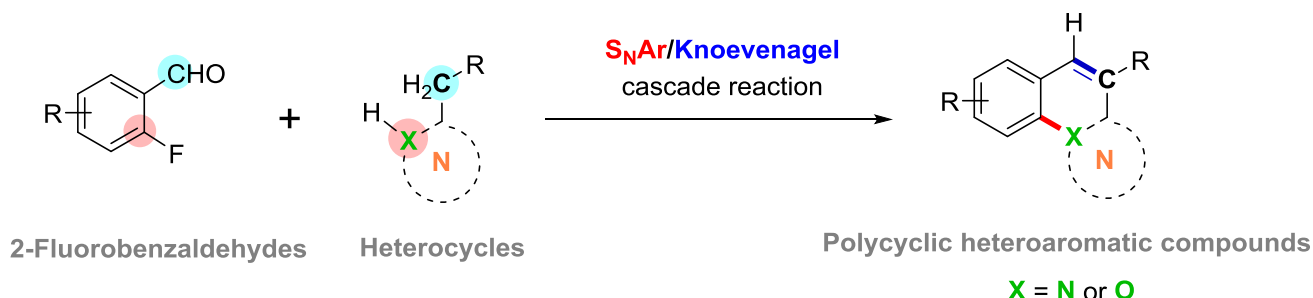


Figure 2

上記の alectinib⁸⁾はキナーゼ阻害剤であり、irinotecan⁹⁾は DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤，imiquimod¹⁰⁾は TLR 7 リガンド，そして，oglemilast¹¹⁾はホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤である。いずれの化合物の標的タンパク質も、先に述べたアデニン関連生体分子を認識するタンパク質であることから、平面性化合物を好んで認識しているものと考えられる。そのため、これらの標的タンパク質に上記に示した平面性の高い多環式芳香族複素環骨格 (Figure 2, 赤字部分) を有する化合物が適合しているものと考えている。

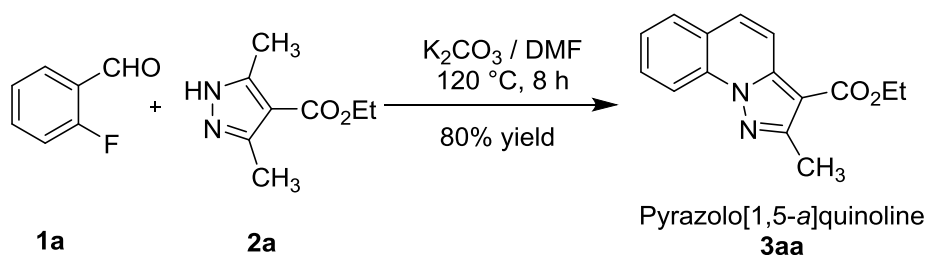
このように、多環式芳香族複素環化合物を用いた創薬研究は、医薬品の創出に対して十分な実績を有しており、創薬研究の延長線上に位置する臨床薬学の発展にも大きく貢献すると考えている。

本博士論文研究では、創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物群を簡便かつ効率的に得る合成法を開発する目的で、2-フルオロベンズアルデヒド類と種々の複素環化合物とを基質とする S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用した多環式芳香族複素環化合物の合成法の研究を試みた (Scheme 1)。

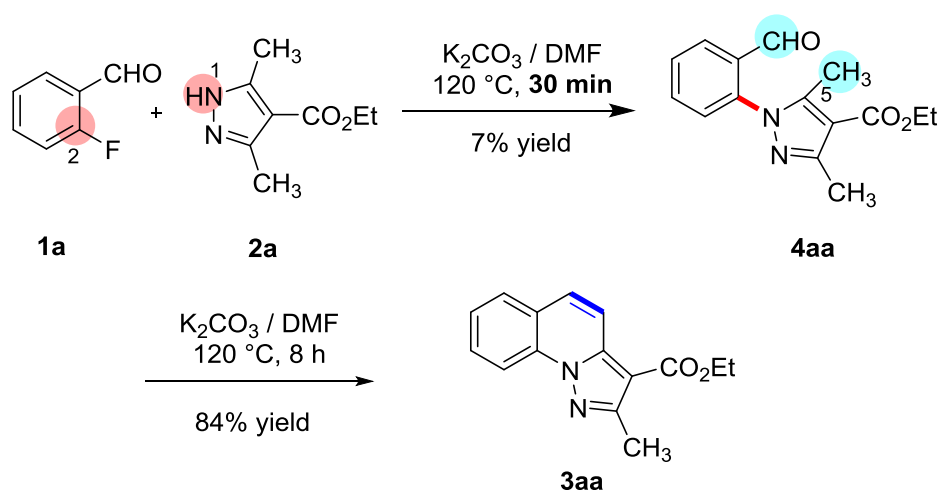


上記に示した S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用した多環式芳香族複素環化合物群の合成法 (Scheme 1) の着想を得た経緯については、以下に述べる反応を見出したことに端を発している。

以前に筆者は、複素環化合物を用いた創薬研究を行っていた過程で、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) とピラゾール **2a** とを DMF 中、炭酸カリウム存在下で 120 °C にて反応させると、one-pot で多環式芳香族複素環化合物であるピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** が 80% の収率で得られることを見出していた (Scheme 2)。

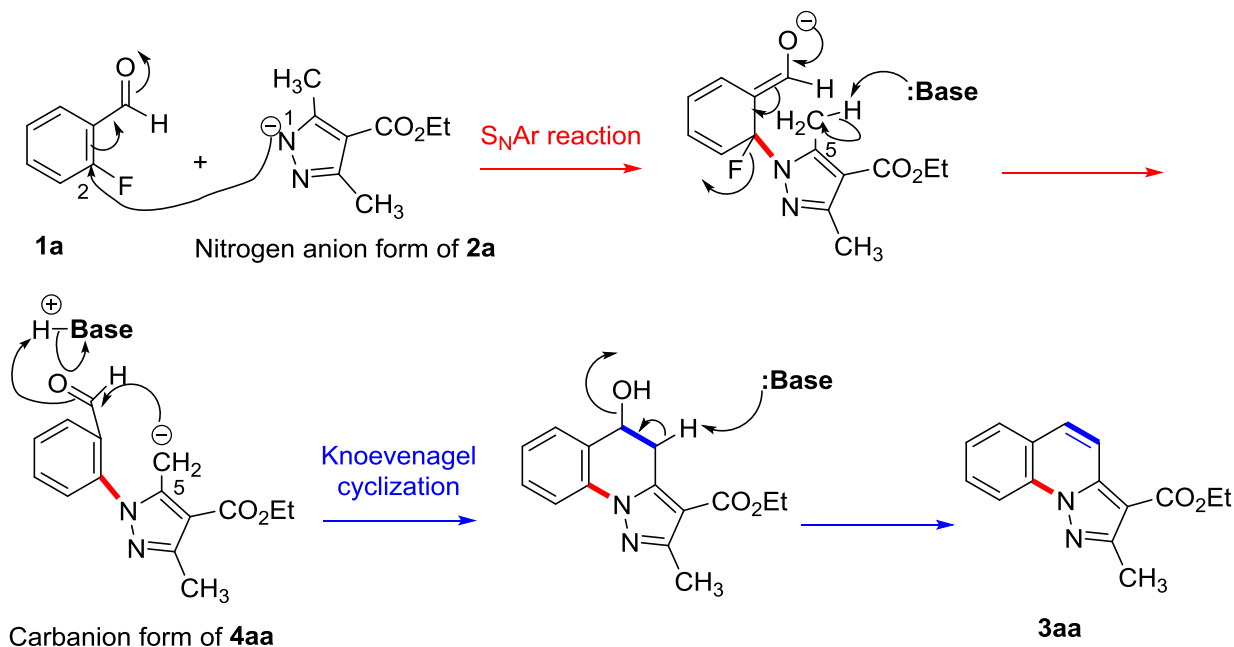


さらに筆者は本反応の反応形式に興味をもち、その解明を試みた。本反応を反応時間 30 分で停止させたところ、**1a** の 2 位フルオロ基のイプソ位と **2a** の 1 位窒素原子間で結合が形成された中間体 **4aa** が得られることを明らかとした。さらに、単離した **4aa** を Scheme 2 と同条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C/8 時間) 下で再度反応に付すと、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** が得られることも明らかにした (Scheme 3)。



Scheme 3

以上の検証実験から本反応では、まず塩基により生じるピラゾール **2a** の 1 位窒素アニオンが 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) の 2 位フルオロ基のイプソ位を攻撃して $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応が進行し中間体 **4aa** が生成し、ひき続き 5 位メチル基上に生じるカルボアニオンとホルミル基との間で Knoevenagel 反応が進行してピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を与えることが明らかである．すなわち本反応は one-pot $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ /Knoevenagel カスケード反応の反応形式を呈していた (Scheme 4) ．



Scheme 4

本反応で得られた **3aa** の基本骨格であるピラゾロ[1,5-*a*]キノリンは、医薬品化合物の骨格として広範に活用されているピラゾールおよびキノリンが窒素-窒素結合を介して縮環したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格構造を有している。このことから、本骨格は、ピラゾールやキノリンの複素環特性を併せ持つことが期待できる。さらに、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリンは、これまで述べてきた多環式芳香族複素環化合物のユニークな構造的特性も兼ね備えていることから、本化合物は生物活性分子を創製する上で有用であると考えている¹²⁾。

したがって、簡便で効率的なピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の合成法があれば、望む位置に多彩な置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物を容易に合成できるようになる。このことによって、様々な標的タンパク質の分子形状に柔軟な対応がとれる化合物の創製が可能となるため、さらなる創薬研究の発展に寄与できる。筆者の見出したカスケード反応は、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格構築に必要な二段階反応を **one-pot**で行うことができるため、もしその効率性が証明されたならば、上記の合成法に成り得ると考えている。

以上の考えのもと、第一章では様々な置換基を有する基質に対する $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応 (Scheme 4) を検討して、簡便なピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の確立を試みた¹³⁾。続いて、確立した合成法の有用性を示す目的で、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する生物活性分子の創製研究を指向し、新規 XO 阻害剤の創製を行った¹⁴⁾。

第二章では、第一章で確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法で活用した本カスケード反応を創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類¹⁵⁾およびジベンゾオキセピンラクタム類¹⁶⁾の効率的合成法に適用した。

なお、本論文では、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリンおよびジベンゾオキセピンラクタム骨格上の置換基の位置を便宜上、以下のように図示し、定義することとした (Figure 3)。

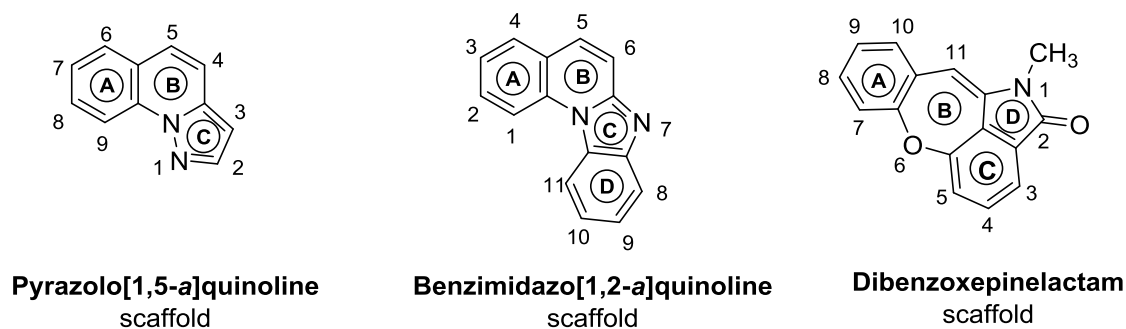


Figure 3

第一章 ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発と創薬への応用

1.1 序論

序章で述べたようにピラゾロ[1,5-*a*]キノリンは、その構造的特性から生物活性分子を創製する上で有用な化合物であると期待でき¹²⁾、実際にピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する生物活性化合物が報告されている (Figure 1-1)¹⁷⁾。

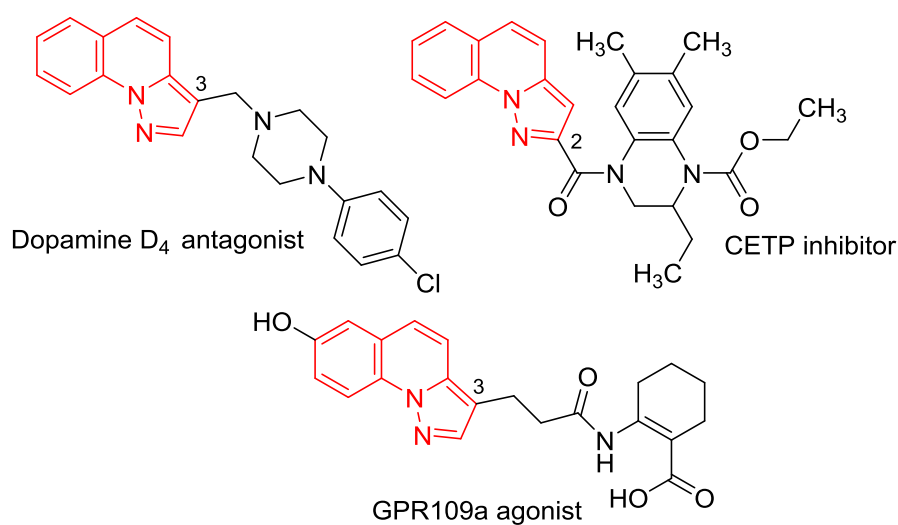
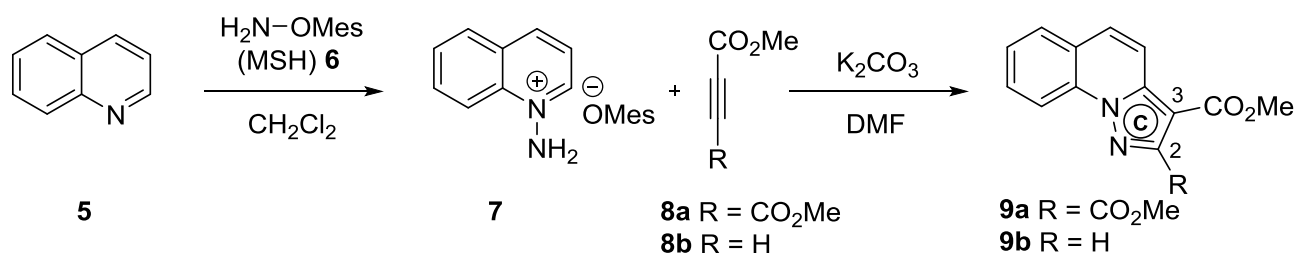


Figure 1-1

したがって、簡便で効率性の高いピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の合成法があれば、標的タンパク質の多彩な分子形状にも柔軟に対応できる多官能性ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類を容易に合成できるようになり、さらなるピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する生物活性化合物の創製に貢献できるものと考ええる。

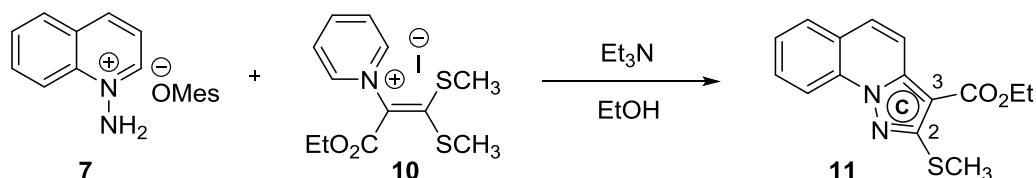
ここではまず、現在までに報告されているピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の合成法を概観したい。以下にその主な例を示す。

一例目は、キノリン (**5**) を *O*-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)hydroxylamine (MSH) (**6**) で *N*-アミノ化し *N*-イミノキノリニウム **7** として得たのち、アセチレンジカルボン酸メチル (**8a**) と 1,3-双極子付加反応を行う合成法である (Scheme 1-1)¹⁸⁾。この合成法はピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物を得る標準的な方法であり、C 環部の 2 位および 3 位にカルボメトキシ基を有する **9a** を得ることができる。また、**8a** の代わりにプロピオール酸メチル (**8b**) を用いると、3 位のみにカルボメトキシ基を有する **9b** も得ることができる。



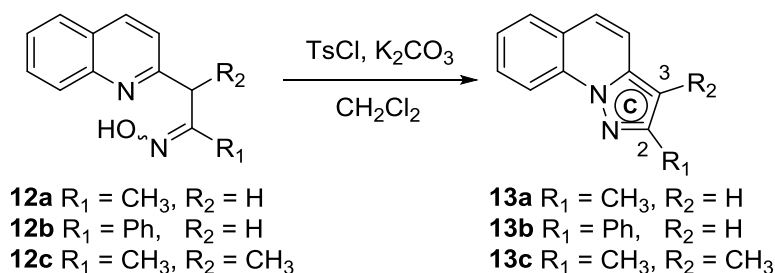
Scheme 1-1

二例目は、*N*-イミノキノリニウム **7** とケテンジチオアセタール **10** との塩基存在下での縮合反応を用いた合成法である (Scheme 1-2)¹⁹⁾。この合成法では、C 環部 2 位にチオメチル基および 3 位にカルボエトキシ基を有する **11** を得ることができる。



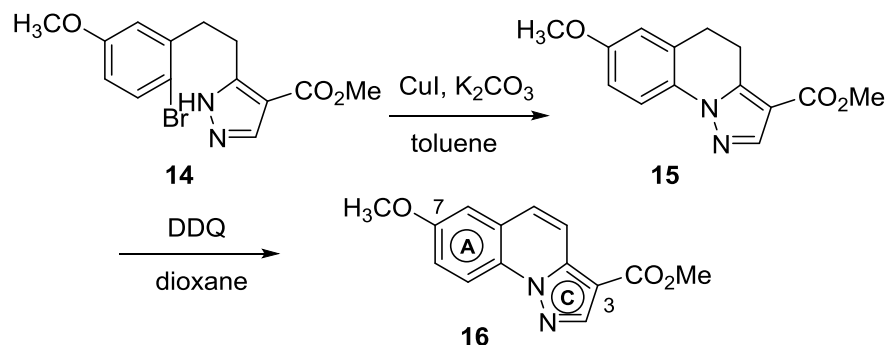
Scheme 1-2

三例目は、オキシム体 **12** の Beckmann 反応を鍵とする合成法である (Scheme 1-3)²⁰⁾。この合成法では C 環部の 2 位にメチル基またはフェニル基を有する **13a–13b** や C 環部の 2 位および 3 位にそれぞれメチル基を有する **13c** を得ることができる。



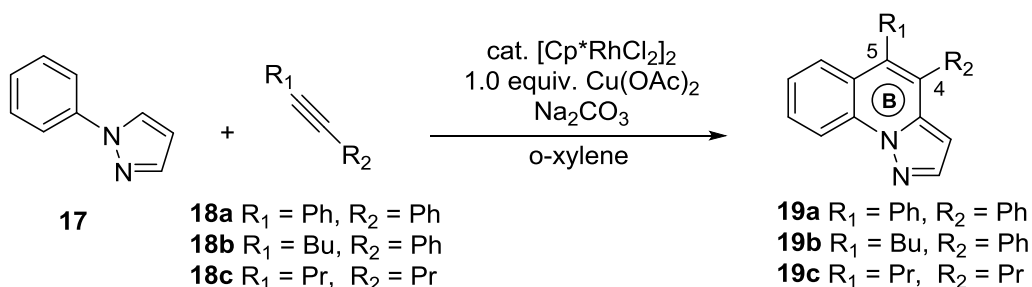
Scheme 1-3

四例目は、ピラゾール **14** の分子内 Ullmann カップリングに続く、DDQ による芳香化反応を鍵反応とする合成法である (Scheme 1-4) ^{17c)}。この合成法では、A 環部 7 位にメトキシ基および C 環部 3 位にカルボメトキシ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **16** を得ることができる。ただし、この合成法では、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **16** のみの適応に留まっており、基質一般性に関しては明らかにされていない。



Scheme 1-4

五例目は、1-フェニルピラゾール **17** と内部アルキン **18** とを用いたロジウム触媒による C-H 結合活性化反応を利用した合成法である (Scheme 1-5) ²¹⁾。この合成法では、入手容易な **17** およびジフェニルアセチレン (**18a**) から一工程でピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格構築を行うことができ、B 環部 4 位および 5 位にそれぞれフェニル基を有する二置換ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **19a** を得ることができる。また反応例は少ないものの、**18a** の代わりにアルキル基を有する内部アルキン **18b** または **18c** を使用することで、4 位および 5 位にアルキル基を有する二置換体 **19b** または **19c** も合成可能である。ただし、この合成法では、基質として末端アルキンの検討が行われておらず、B 環部 4 位または 5 位のみの一置換体を得ることができるかどうかは不明である。

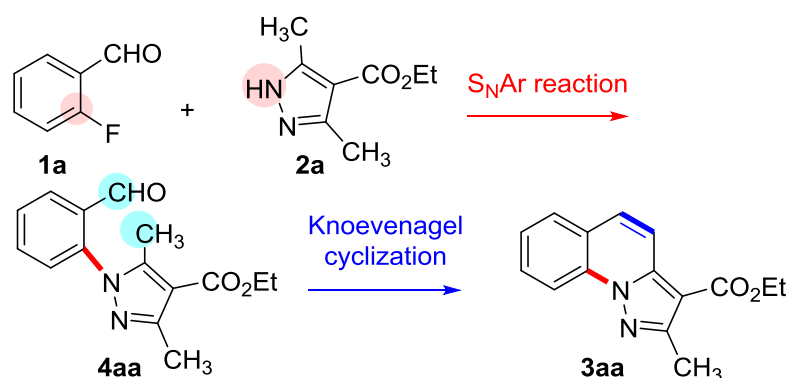


Scheme 1-5

以上述べてきた合成法を含め、これまでに報告されているピラゾロ[1,5-*a*]キノリンの合成法 ²²⁾を用いることで、置換基を有する類縁体の合成は可能である。しかし、これら既知合成法は、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を構築するまでに多段階工程を必要とするものや基質一般性の情報が乏しいものなど、必ずしも効率的で確実性の高い手

法として確立されていない。したがって既知合成法を利用して、望む位置に多彩な置換基を有する類縁体を幅広く合成することは難しい課題と言える。このことが、今までピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物が積極的に創薬研究で活用されてこなかった原因のひとつであると考えている。そこで、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の簡便で効率的な合成法を確立することができれば、上記の既知合成法における問題が解決されてピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物がより広く創薬研究で利用されるものと期待できる。

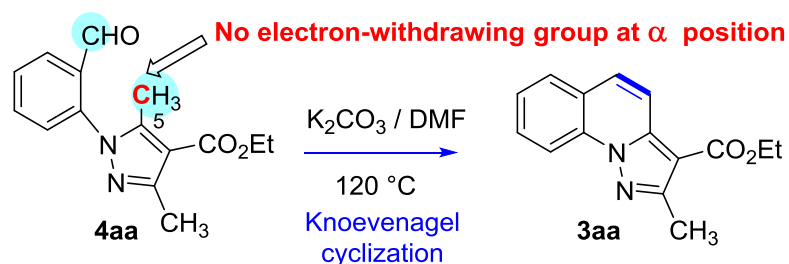
一方、序章で述べたように、筆者は one-pot でピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得る反応を見出していた（序章，Scheme 2）。それは、2-フルオロベンズアルデヒド（**1a**）とピラゾール **2a** との間で分子間 S_NAr 反応が進行して中間体 **4aa** を形成したのち、分子内 Knoevenagel 反応が進行して **3aa** を一挙に得る one-pot カスケード反応であった（Scheme 1-6）。



Scheme 1-6

本カスケード反応で用いている S_NAr 反応²³⁾および Knoevenagel 反応²⁴⁾は、共に古くよりよく知られている。しかし、カスケード反応として両反応を組み合わせる適用している報告例は意外に少ない²⁵⁾。

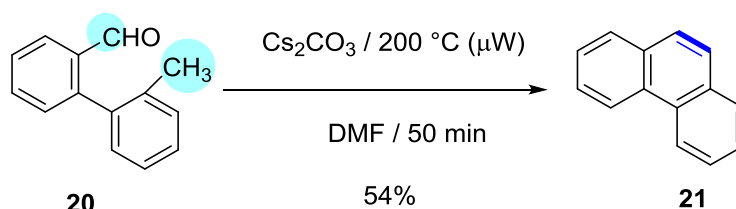
さらに本反応中の Knoevenagel 反応は、一般的に知られている Knoevenagel 反応とは見かけ上形式が異なっていた。一般的な Knoevenagel 反応は、活性メチレン基部分とホルミル基部分とが反応して脱水縮合を起こして置換オレフィンを与えるものである²⁴⁾。一方、本反応中の Knoevenagel 反応は、**4aa** の α 位に電子求引性基を有さない 5 位メチル基が分子内のホルミル基と反応している（Scheme 1-7）。



Scheme 1-7

このように、十分に活性化されていないメチル基が分子内のホルミル基と反応する特異な Knoevenagel 反応の例として、微量カルボアニオンを利用した分子内 Knoevenagel 反応によるフェナントレン (**21**) の合成法が報告されている (Scheme 1-8)

26).

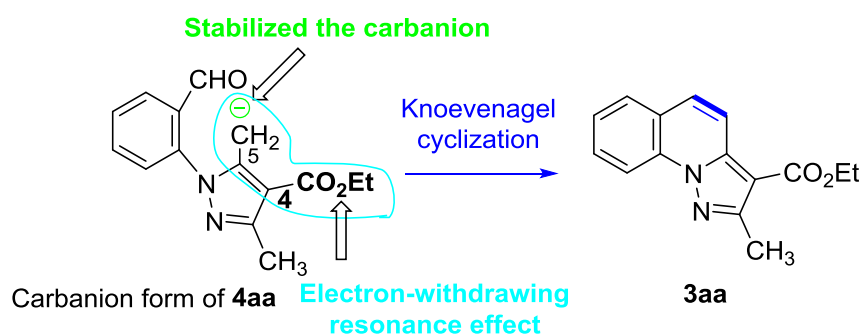


Scheme 1-8

この合成法では炭酸セシウム存在下 200 °C の条件を用いることで、ビフェニル体 **20** 中のメチル基とホルミル基との間での分子内 Knoevenagel 反応を誘起させている。ただし、**20** 中のメチル基プロトンの酸性度は、ベンジル位プロトンの酸性度に相当する $\text{p}K_{\text{a}} = 40$ 前後²⁷⁾であると考えられ、炭酸セシウムのような弱塩基による脱プロトン化は困難である。そこでこの合成法では、温度が上昇することで酸性度が向上する知見²⁸⁾をもとに、マイクロウェーブ照射下 200 °C の反応条件に付すことにより、**20** 中のメチル基プロトンの酸性度を向上させている。これにより弱塩基でもメチル基上に微量のカルボアニオンを生成させることができ、**20** の分子内 Knoevenagel 反応が進行したものと考えている。

以上のフェナントレン (**21**) を得る分子内 Knoevenagel 反応 (Scheme 1-8) とピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得る分子内 Knoevenagel 反応 (Scheme 1-7) を比較すると、両者とも共通して弱塩基存在下、高温で反応が進行していることが分かる。このことから、**3aa** を得る Knoevenagel 反応は、Scheme 1-8 の場合と同様に中間体 **4aa** の 5 位メチル基上に微量のカルボアニオンが生成する機構で進行しているものと考えた。

ただし、**3aa** を得る Knoevenagel 反応 (Scheme 1-7) は Scheme 1-8 の反応と比べて、より低温の 120 °C で進行している。この理由は、中間体 **4aa** の 4 位カルボエトキシ基による電子求引性共鳴効果により、5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンが安定化されているためであると考えている (Scheme 1-9)。それは、中間体 **4aa** の 4 位カルボエトキシ基と 5 位メチル基上に生じる微量のカルボアニオンとが、ちょうど共役する位置関係にあることに起因している。したがって、4 位カルボエトキシ基による電子求引性共鳴効果 (Scheme 1-9, 水色部分) が 5 位メチル基上の微量カルボアニオンの安定化に効果的に働くと期待できる。したがって、中間体 **4aa** の分子内 Knoevenagel 反応は、その安定化された微量のカルボアニオンと分子内ホルミル基との反応であるために、より温和な条件 (120 °C) で進行したものと考えている。



Scheme 1-9

本カスケード反応では，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) とピラゾール **2a** から，一工程でピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得ることができた．この知見から，種々の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** とピラゾール **2** を用いて本反応を展開するにより，創薬研究で要求される多官能性ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体を効率よく得ることができると考えた．

そこで次節以降，本反応の詳細な基質一般性検討を行い，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の確立を試みた．続いて，確立した効率的合成法を活用してピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する新規 XO 阻害剤の創製研究を行った．

1.2 反応条件の検討

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発に先行して、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得る S_NAr /Knoevenagel カスケード反応について、塩基、反応溶媒および反応温度をそれぞれ個別に変化させて、反応条件の検討を行った (Table 1-1) . 具体的には、はじめに有効な塩基を見出したのち、溶媒を検討して最後に反応温度の検討を行った.

Table 1-1

Entry ^a	Base	Solvent	Temp.(°C)	Yield(%) of 3aa ^b
1	K ₂ CO ₃	DMF	120	80
2	Na ₂ CO ₃	DMF	120	Trace
3	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	64
4	K ₃ PO ₄	DMF	120	58
5	KF	DMF	120	Not detected
6	Et ₃ N	DMF	120	Not detected
7	DBU	DMF	120	Not detected
8	None	DMF	120	Not detected
9	K ₂ CO ₃	Dioxane	Reflux	Not detected
10	K ₂ CO ₃	Toluene	Reflux	Not detected
11	K ₂ CO ₃	DMSO	120	76
12	K ₂ CO ₃	DMF	100	59
13	K ₂ CO ₃	DMF	80	Trace
14	K ₂ CO ₃	DMF	200	53 ^c

^a 上記の反応では **1a** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 塩基 (3.0 mmol) および 溶媒 (5.0 mL)を用いて Table 1-1 内に記載の温度にて 8 時間撹拌した. ^b 単離収率.

^c マイクロウェーブ発生装置を使用して 200 °C 下 10 分間撹拌した.

1-2-1 塩基の検討

本カスケード反応は、炭酸カリウムを使用することで進行することが既に分かっていたので（序章, Scheme 2, および第一章, Table 1-1, entry 1）, この塩基を軸として、まず種々の無機塩基の適用を検討した。なお、反応時間に関しては、上記条件（序章, Scheme 2, および第一章, Table 1-1, entry 1）において、原料の消失を確認した 8 時間に固定して以降の反応条件検討を行った。

はじめに、対アニオン側を炭酸イオンに固定して対カチオンを替えた塩基を用いて反応を検討した。まず炭酸ナトリウムを用いて反応を行ったところ、目的の **3aa** の生成は痕跡量程度に留まった（entry 2）。続いて、炭酸セシウムを用いて反応を行ったところ、比較的良好な収率（64%）で **3aa** が得られた（entry 3）。

次に、対カチオン側をカリウムイオンに固定して対アニオンを替えた塩基を用い、反応を検討した。まずリン酸三カリウムを用いたところ、中程度の収率（58%）で **3aa** が得られることが分かった（entry 4）。続いてフッ化カリウムを用いて反応を試みたところ、全く反応が進行しなかった（entry 5）。

さらに、有機塩基を検討した。トリエチルアミンおよび DBU を用いて反応を行ったところ、全く反応が進行しなかった（entry 6 および 7）。また、塩基を加えずに反応を行った場合も同様であった（entry 8）。

以上に述べた本反応が進行しなかった条件（entry 5, 6, 7 および 8）では、中間体 **4aa**（Scheme 1-6）の生成が認められておらず、原料である **1a** および **2a** がまったく消費されることなく残存していた。すなわち、これらの条件では本カスケード反応の第一段階にあたる S_NAr 反応が進行していないことになる。特に、塩基を添加しない条件（entry 8）やフッ化カリウムを使用した条件（entry 5）で S_NAr 反応が進行しない原因は、塩基を添加しなかったこと、または用いた塩基が炭酸カリウムや炭酸セシウムに比べて塩基性が低かったことで²⁷⁾、ピラゾール **2a** の一位窒素アニオン（序章, Scheme 4）を生成することができずに **2a** の求核力が低下したためであると考えている。

以上の結果から、炭酸カリウムおよび炭酸セシウムが本反応の進行に有効な塩基であると判断した。

1-2-2 溶媒の検討

有効な塩基を見出すことができたので、次に反応溶媒を検討した。求核反応に分類される S_NAr 反応や Knoevenagel 反応では、一般的に比誘電率（dielectric constant: E_r ）および水素結合塩基度（hydrogen-bond basicity: pK_{HB} ）の高い非プロトン性極性溶媒を使用することで、それらの反応性が向上することが知られている。それは非プロトン性極性溶媒が、塩基存在下にて生じる求核種のアニオンとは溶媒和しないが、一方で求核種の対カチオンである金属カチオンとは強く溶媒和するためである²⁹⁾。このこと

により、求核種アニオンが裸のアニオンとなるために、その求核性が増して反応性が向上するのである。

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得る S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の初期条件 (entry 1) で用いていた DMF は、高い比誘電率と高い水素結合塩基度を兼ね備えた非プロトン性極性溶媒であった ($E_r = 36.71$ および $pK_{HB} = 2.10$)。したがって、 S_NAr 反応および Knoevenagel 反応の反応性が向上し、本反応に好結果をもたらす要因となった。そこで、DMF と同様に、高い比誘電率および高い水素結合塩基度を有する非プロトン性極性溶媒である DMSO ($E_r = 46.45$ および $pK_{HB} = 2.58$) を用いて反応を試みたところ、76% と良好な収率で **3aa** が得られることが分かった (entry 11)。

一方、低い比誘電率および低い水素結合塩基度を有するエーテル系溶媒である 1,4-ジオキサン ($E_r = 2.21$ および $pK_{HB} = 1.03$) や炭化水素系溶媒のトルエン ($E_r = 2.38$ および $pK_{HB} = -0.363$) を用いた場合は、原料である **1a** および **2a** が回収されるのみに留まった。したがって、上記溶媒を使用した際には、本カスケード反応中の S_NAr 反応が進行していないことが分かる。

以上の結果から、DMF および DMSO が本反応に有効な溶媒であると判断した。

1-2-3 反応温度の検討

上記の検討で見出した良好な条件の一つである炭酸カリウム/DMF の組み合わせで反応温度を検討した。はじめに、反応温度を 120 °C から 100 °C または 80 °C に降温させて反応を試みた。100 °C においては、**3aa** の収率が 59% まで低下した (entry 12)。なお、この entry 12 の条件では原料 **1a** および **2a** は完全に消失しているものの、中間体 **4aa** の生成は確認できなかった。したがって、原料 **1a** および **2a** の分解が示唆された。さらに温度を降温させた 80 °C においては、**3aa** の生成は痕跡量であった (entry 13)。最後に、マイクロウェーブ発生装置を使用し、温度を 200 °C に昇温させて反応を試みたところ、**3aa** の収率は中程度 (53%) であったものの、反応は 10 分で完結し、反応時間が大幅に短縮した (entry 14)。

以上の結果から、本反応の有効な反応温度は、初期条件で適用した 120 °C (entry 1) と判断した。

1-2-4 反応条件の決定

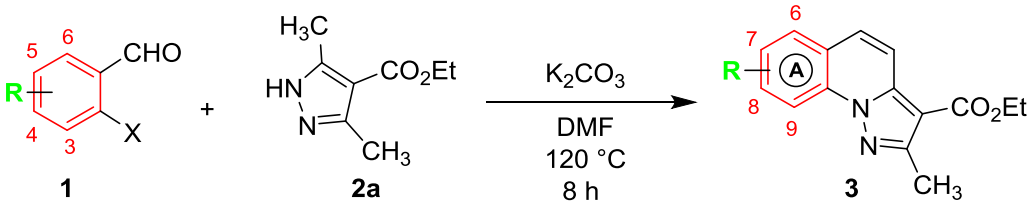
以上、第一項から第三項において得られた結果から、炭酸カリウム/DMF/120 °C (entry 1) の組み合わせが、以降の検討において優先して使用すべき反応条件であると判断した (entry 1)。ただし、他にも塩基としては、炭酸セシウム (entry 3)、溶媒としては、DMSO (entry 11) も有効であった。したがって、炭酸セシウムまたは DMSO を用いる条件についても、状況に応じて適宜以降の検討に組み込むこととした。

1-3 A 環部に置換基または A 環部内に窒素原子を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

1-3-1 A 環部に置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の基質一般性を検証する目的で，種々の置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド類縁体 **1** を用いてピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部に置換基を有する類縁体を合成した (Table 1-2)。

Table 1-2

						
Aldehyde				Product		
Entry ^a	1	R	X	3	R	Yield (%) ^b
1	1b	3-F	F	3ba	9-F	61
2	1c	5-F	F	3ca	7-F	64
3	1d	6-F	F	3da	6-F	12 ^c
4	1e	5-Br	F	3ea	7-Br	63
5	1f	5-CN	F	3fa	7-CN	47
6	1g	5-CF ₃	F	3ga	7-CF ₃	71, 42 ^e
7	1h	5-CH ₃	F	3ha	7-CH ₃	27 ^d , 50 ^e
8	1i	3-CH ₃ O	F	3ia	9-CH ₃ O	52 ^e
9	1j	4-CH ₃ O	F	3ja	8-CH ₃ O	61 ^e
10	1k	5-CH ₃ O	F	3ka	7-CH ₃ O	24, 63 ^e
11	1l	6-CH ₃ O	F	3la	6-CH ₃ O	38 ^e
12	1m	4,5-dimethoxy	F	3ma	7,8-dimethoxy	36 ^e
13	1n	H	Cl	3aa	H	Not detected
14	1o	6-Cl	Cl	3oa	6-Cl	17, 24 ^e

^a 上記の反応では **1** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 炭酸カリウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて

120 °C 下 8 時間攪拌した。^b 単離収率。^c 目的物 **3da** とともに Scheme 1-10 に示す化合物 **3daa** が 36% の収率で得られた。^d 目的物 **3ha** とともに，Scheme 1-11 に示す中間体 **4ha** が 14% の収率で得られたとともに，原料のベンズアルデヒド **1h** を 17% 回収した。^e 炭酸カリウムを使用する替わりに，炭酸セシウムを使用した。

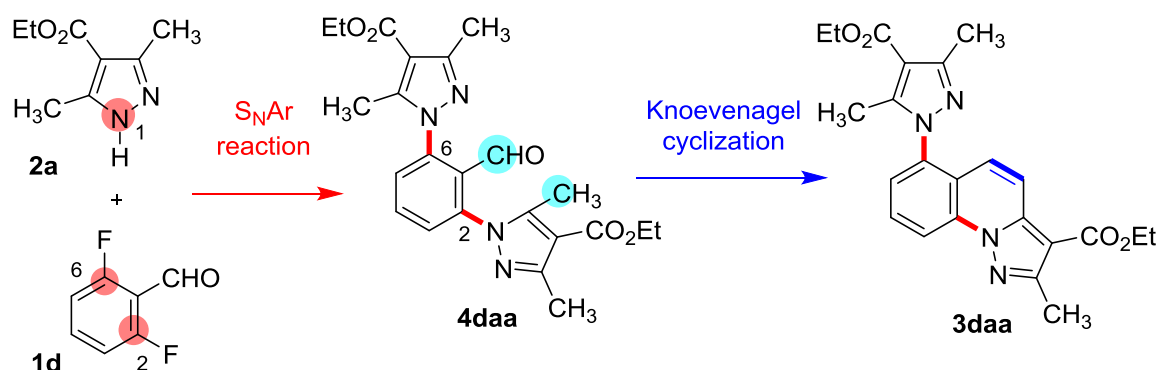
種々の 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1m** を用いて、主に炭酸カリウムを用いる条件（炭酸カリウム/DMF/120 °C）を適用して本反応を行った。その結果、A 環部 6 位から 9 位に置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3b–3m** を収率には差があるものの合成することに成功した。得られた **3** の収率は、2-フルオロベンズアルデヒド **1** の芳香環上置換基の電子的性質に影響を受けた。なお、上記反応はいずれの基質においても 8 時間で原料の消失を確認している。

電子求引性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1g** を用いた場合は、電子供与性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1h–1m** に比べ、**3** の反応収率が低い傾向にあった（entry 1–6 v.s. entry 7–12）。本反応において、2-フルオロベンズアルデヒド **1** のフルオロ基のイプソ位炭素およびホルミル基炭素はそれぞれ、ピラゾール **2a** の 1 位窒素原子および 5 位メチル基炭素の求核部位に対応する求電子部位に相当する。したがって、電子欠乏性の高い 2-フルオロベンズアルデヒド **1** ほど分子中のそれら求電子部位が活性化していることから、求核剤 **2a** との反応が円滑に進行して、**3** が比較的良好な収率で得られたものと考えている。ただし、以下に示すように、電子求引性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を適応しているにもかかわらず、**3** の反応収率が低いものが二例存在した。

一例目は、炭酸セシウムを用いる反応条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）を 5 位にトリフルオロメチル基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1g** に適用したところ、副反応が併発し種々の構造不明化合物が生成し、望むピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ga** の収率が大幅に低下したものである（entry 6）。炭酸セシウムなどの塩基と DMF を混合すると DMF アニオンが発生したのちに、そのアニオンから一電子が放出されるといった一電子移動（SET）反応が起こることが報告されている³⁰⁾。全くの推測ではあるが、この DMF アニオンによる SET 反応が、2-フルオロベンズアルデヒド **1g** を適用した際に、副反応が併発する原因の一つではないかと考えている。つまり、2-フルオロベンズアルデヒド **1g** の芳香環は、1 位ホルミル基、2 位フルオロ基および 5 位トリフルオロメチル基の三つの電子求引性置換基を有しているために、**1g** の芳香環は電子密度が非常に低下している。したがって **1g** の芳香環は、DMF アニオンから放出される一電子に対して良い電子受容体となり、**1g** の芳香環上にアニオンラジカルが生じる。その後、この生じたアニオンラジカルが引き金となり、副反応が進行して構造不明化合物が多数生成しているのではないかというものである。なお、2-フルオロベンズアルデヒド **1g** 以外にも、後述の電子求引性置換基を有する 2-フルオロアセトフェノン **26c** に対して炭酸セシウムを用いる反応条件を適応すると、上記の場合（entry 6）と同様に、種々の構造不明化合物が生成して望むピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **29ca** の収率が低下している（第一章、第五節、Table 1-6, entry 2）。

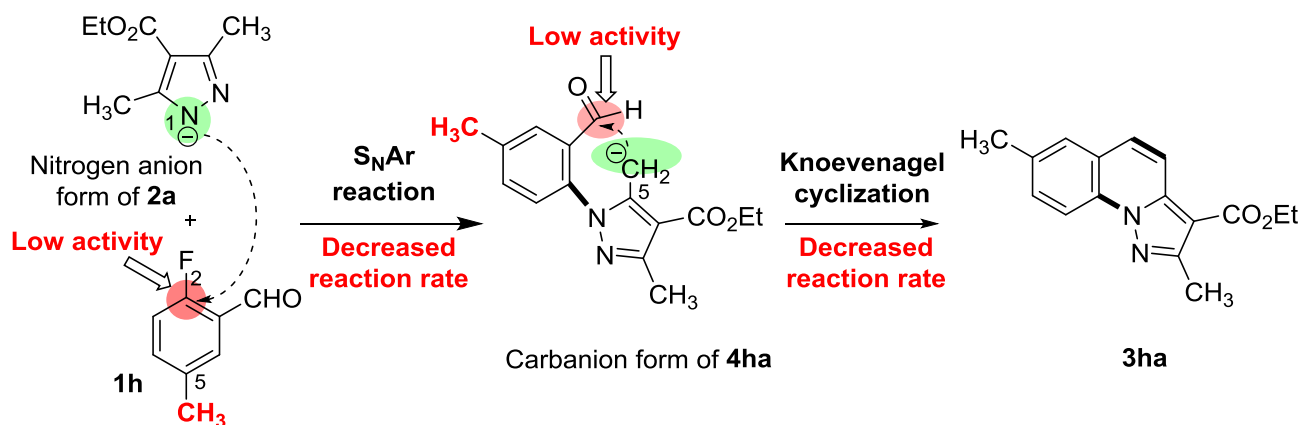
二例目は、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (**1d**) を用いた場合に化合物 **3daa** が副生し、目的のピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3da** の生成が低収率（12%）に留まったものである（entry 3）。この **3daa** は、まず、分子間 S_NAr 反応の段階で求核剤であるピラゾ

ール **2a** が **1d** の一方のフルオロ基のイプソ位を求核攻撃するのみに留まらず、2 位および 6 位両方のフルオロ基のイプソ位に逐次求核攻撃して中間体 **4daa** が生成したのち、分子内 Knoevenagel 反応が進行し得られたものと考えている (Scheme 1-10) . なお、ピラゾール **2a** とピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3da** (Table 1-2, entry 3) を用いて同条件下再度反応に付しても、副生成物 **3daa** は得られないことが分かっている. この結果は、上記のように中間体 **4daa** を介して **3daa** が得られることを支持するものである.



Scheme 1-10

一方、電子供与性置換基を有する電子過剰 2-フルオロベンズアルデヒド **1h–1m** を用いた反応では、炭酸カリウムを用いる条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) で行うと収率が低いことが分かった. 特に、電子供与性置換基であるメチル基を有する **1h** では、望む **3ha** の収率は 27% と低いものであった (entry 7) . このとき、未反応の 2-フルオロベンズアルデヒド **1h** が 17% で回収されるとともに、 S_NAr 反応のみ進行した中間体 **4ha** が収率 14% で得られた. このデータは、**1h** における S_NAr 反応および Knoevenagel 反応の反応性が共に低下していることを示している. これは、**1h** の 5 位に存在するメチル基による電子供与性誘起効果の影響により、 S_NAr 反応に関与する **1h** 上の 2 位フルオロ基のイプソ位炭素と、分子内 Knoevenagel 反応に関与する中間体 **4ha** 上のホルミル基炭素の両方の部位における求電子性が低下したためであると推定している (Scheme 1-11) .



Scheme 1-11

ところで、Mayr らは、安定なカルボカチオン（求電子種）と求核種との結合反応の反応速度解析から、広範な反応基質の化学反応性を予測する求電子性パラメーター E と求核性パラメーター N を提案している。さらに、結合反応の反応速度 (k ; 反応速度定数) が、この求電子性 E パラメーターと求核性 N パラメーターの和 ($E+N$) によって決まることも合わせて提唱している (式 1) ^{29), 31)}。

$$\log k = s_{\text{N}} s_{\text{E}} (E+N) \quad (\text{式 1})$$

すなわち、高（低）反応性の求電子種に対して、低（高）反応性の求核種を組み合わせれば適度な反応速度で反応が進行するといったように、求電子種および求核種両者の反応性の適切な組み合わせを考えることが反応を制御する上で重要であることを述べたものである。

そこで上記の Mayr らの理論に基づき、反応性が低下した求電子種である 2-フルオロベンズアルデヒド **1h** に対して求核種であるピラゾール **2a** の求核性を活性化させることにより本カスケード反応を促進させる戦略を考えた。すなわち、ピラゾール **2a** の 1 位窒素原子上に生じる窒素アニオンおよび中間体 **4ha** の 5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンの生成を向上させ、**1h** の求電子部位に対応する **2a** の求核部位を活性化させることで、本カスケード反応の進行を誘起させる試みである。ピラゾール **2a** 中の求核部位を活性化させるために、反応に用いる塩基を炭酸カリウムよりも塩基性の高い炭酸セシウム ³²⁾ に替えて反応を試みたところ、目論見通り **3ha** の収率が 50% まで向上した (entry 7)。また、メチル基と同様に電子供与性置換基であるメトキシ基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1k** との反応の場合も、炭酸カリウムを用いる条件では、目的の **3ka** が低収率に留まっていた (entry 10)。そこで、上記の知見 (entry 7) に基づき炭酸セシウムを用いる条件に替えて反応を試みたところ、**3ka** の収率が向上した (entry 10)。さらに **1k** 以外のメトキシ基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1i-1j** や **1l-1m** に対しても炭酸セシウムを用いる条件を順次適応すると、ピラゾロ [1,5-*a*]キノリン **3ia-3ja** や **3l-3m** を中程度の収率で得ることに成功した (entry 8-9, entry 11-12)。

最後に、2-フルオロベンズアルデヒド **1** の 2 位フルオロ基をクロロ基に替えた 2-クロロベンズアルデヒド **1n-1o** とピラゾール **2a** との反応を試みた。一般に $S_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応は、芳香環上ハロゲン基のイプソ位における付加脱離機構を伴う置換反応であり、先行して起こるイプソ位付加反応が律速段階となる場合が多い ^{23a)}。そのために、電気陰性度の高いフルオロ基を有する芳香族ハロゲン化物が、 $S_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応における最も有効な基質として知られている ²³⁾。したがって、フルオロ基よりも電気陰性度の低いクロロ基に替えた 2-クロロベンズアルデヒド (**1n**) は、ピラゾール **2a** との $S_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応の反応性が低いことが懸念された。実際に 2-クロロベンズアルデヒド (**1n**) とピラゾール **2a** との反応を、炭酸カリウムを用いる条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) 下で試みたところ、

望むピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得ることができなかった (entry 13) . この場合, **1n** および **2a** が全く消費されていないことから, S_NAr 反応が進行していないことが分かった.

ところが, 2-クロロベンズアルデヒドの 6 位に電子求引性置換基であるクロロ基をさらに導入して環内の電子密度を低下させた 2,6-ジクロロベンズアルデヒド (**1o**) を適用して **1n** の場合と同条件で反応を試みたところ, **3oa** を低収率 (17%) ながら得ることができた (entry 14) . さらに, 先に述べた Mayr らの理論に基づき, 塩基を炭酸カリウムから炭酸セシウムに替えてピラゾール **2a** の 1 位窒素アニオンの生成を向上させてその求核力を高めたところ, 低反応性 **1o** との S_NAr 反応が促進して, **3oa** の収率が 24% まで向上した (entry 14) . 本反応に不活性な基質であった 2-クロロベンズアルデヒド (**1n**) であるが, さらに環内の電子密度を低下させた 2,6-ジクロロベンズアルデヒド (**1o**) を用いることで, 本反応を進行させることができた.

以上, 本項では, ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部分 6–9 位に, 電子求引性置換基であるブロモ基, シアノ基, トリフルオロメチル基や電子供与性置換基であるメチル基やメトキシ基のなど, 多様な官能基を有する類縁体の合成に成功した (Figure 1-2) . なお, これまでの既存合成法を適用して A 環部の様々な位置に置換基を有する類縁体を得るためには, それら置換基を有する原料の合成が必須であり, 多段階工程を要していた. 一方で S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を用いた本合成法では, 置換基を有する市販の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** から一工程でそれら類縁体を幅広く合成できることが明らかとなり, 本合成法が効率性の高い手法であることを示すことができた

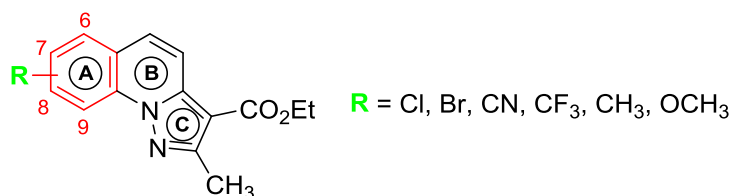
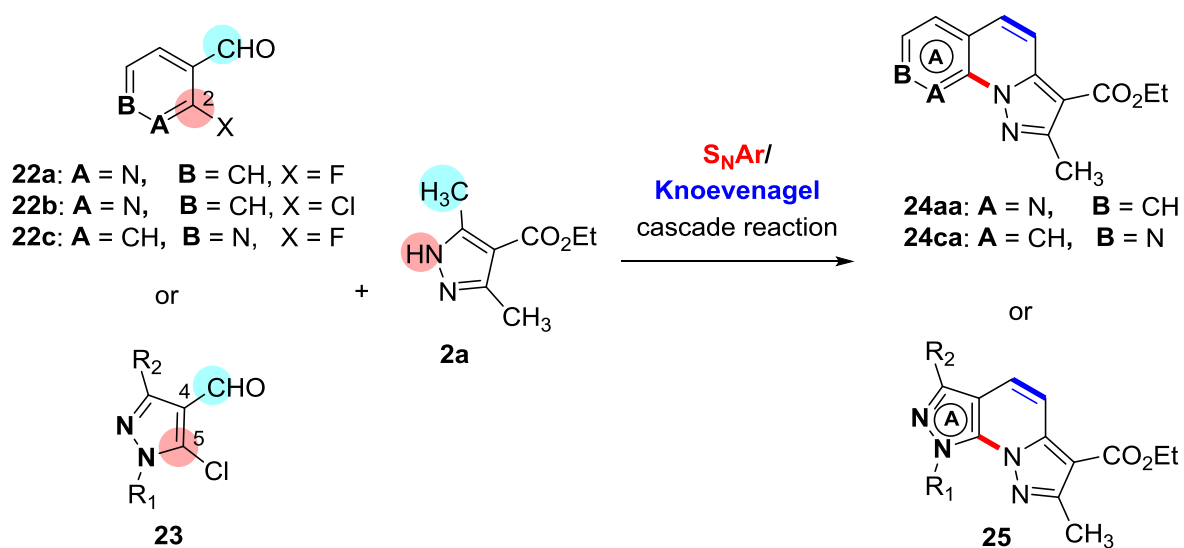


Figure 1-2

1-3-2 A 環部内に窒素原子を有するピラゾロ[1,5-a]キノリン類縁体の合成

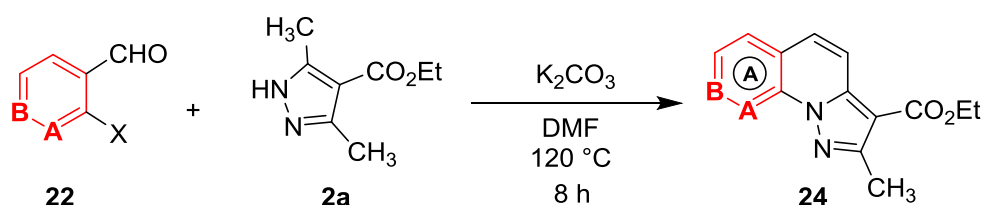
本項では、ピラゾロ[1,5-a]キノリン骨格の A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成を行った。A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成には、これまで用いてきた 2-ハロベンズアルデヒド **1** (Table 1-2) のベンゼン環をピリジン環やピラゾール環に変更すれば達成できると考えた。そこで、2-フルオロニコチンアルデヒド (**22a**)、2-クロロニコチンアルデヒド (**22b**)、3-フルオロイソニコチンアルデヒド (**22c**) および 5-クロロピラゾール-4-アルデヒド **23** を用いて、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討した (Scheme 1-12)。



Scheme 1-12

まず、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部がピリジン環である類縁体を合成する目的で、ピリジルアルデヒド **22** とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 1-3) .

Table 1-3



Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 22	Product 24	Yield (%) ^b
1	22a X = F, A = N, B = CH	24aa	51
2	22b X = Cl, A = N, B = CH	24aa	41 ^c
3	22c X = F, A = CH, B = N	24ca	2, 68 ^d

^a 上記の反応では **22** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 炭酸カリウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 8 時間撹拌した. ^b 単離収率. ^c 炭酸カリウムを使用する替わりに炭酸セシウムを使用した.

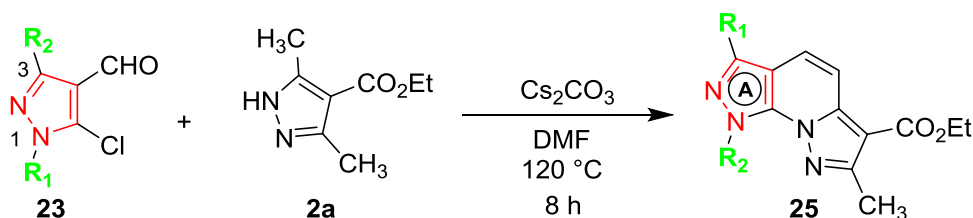
^d マイクロウェーブ発生装置を使用して, 反応温度 200 °C 下 5 分間撹拌した.

2-フルオロニコチンアルデヒド (**22a**) と **2a** との反応を, Table 1-1, entry 1 と同様の反応条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) で行くと, 期待通りピラゾロナフチリジン **24aa** が 51% の収率で得られた (entry 1) . 一方, 環内の窒素原子の位置が異なる 3-フルオロイソニコチンアルデヒド (**22c**) を同様の条件に付すと, 反応系が複雑化して得られるピラゾロナフチリジン **24ca** の収率は 2% と低収率であった (entry 3) . これは, **22c** が熱および塩基に対して安定性が低いことから反応系が複雑化していると推察した. そこで, 短時間で本反応を完結させることができれば **22c** を長時間の加熱および塩基反応条件に晒すことが軽減されるため, 目的とする **24ca** の収率向上が見込まれるのではないかと考えた. そこで, マイクロウェーブ発生装置を用いた短時間の加熱条件 (200 °C, 5 分) で反応を行ったところ, 目論見通り **24ca** の収率が劇的に向上した (entry 3) .

前項において, 塩基性の高い炭酸セシウムを用いると従来 S_NAr 反応に不活性な 2-クロロベンズアルデヒド **1o** が, 本反応に適応可能であることを見出したことを述べた (Table 1-2, entry 14) . そこで, **1o** と同様にクロロ基を有する 2-クロロニコチンアルデヒド (**22b**) の反応に対しても炭酸セシウムを用いた条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用したところ, 本反応が進行して **24aa** を得ることに成功した (entry 2) .

次に、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部をピラゾール環に置換した類縁体を合成する目的で、5-クロロピラゾール-4-アルデヒド **23** とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 1-4) .

Table 1-4



Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 23	Product 25	Yield (%) ^b
1	23a $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{H}$	25aa	45
2	23b $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$	25ba	49
3	23c $\text{R}_1 = \text{Bn}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$	25ca	27
4	23d $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CF}_3$	25da	63

^a 上記の反応では **23** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて

120°C 下 8 時間撹拌した. ^b 単離収率.

はじめに、1 位にメチル基を有し 3 位に置換基を有さないピラゾールアルデヒド **23a**³³⁾ ($\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{H}$) を用いて本反応を試みた. 先の 2-クロロニコチンアルデヒド (**22b**) の反応 (Table 1-3, entry 2) で有効であった炭酸セシウムを用いる条件 (炭酸セシウム/DMF/ 120°C) を適用して検討したところ、中程度の収率で新規骨格を有するジピラゾロピリジン **25aa** を得ることができた (entry 1) .

次に、1 位にメチル基またはベンジル基を有し 3 位に電子供与性置換基であるメチル基を有するピラゾールアルデヒド **23b–23c** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$ or Bn, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$) を用いて、上記と同様の条件下、反応を試みた. 1-メチルピラゾールアルデヒド **23b** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$) を用いた場合では、先の 3 位に置換基を有さない 1-メチルピラゾールアルデヒド **23a** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{H}$) を用いた場合 (entry 1) と同等の収率で望む **25ba** を得ることができた (entry 2) . 一方、1-ベンジルピラゾールアルデヒド **23c** ($\text{R}_1 = \text{Bn}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$) を用いた場合では、1-メチルピラゾールアルデヒド **23b** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$) を用いた場合 (entry 2) と比べて、**25ca** の収率は低いものであった (entry 3) . この原因は、1-ベンジルピラゾールアルデヒド **23c** の 1 位置換基の嵩高さに起因していると推察した. すなわち **23c** では、1 位の嵩高いベンジル基による立体障害の影響により、ピラゾール **2a** との $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応の進行が障害されているために **25ca** の収率が低いものと考えている.

最後に、1 位にメチル基を有し 3 位に電子求引性置換基であるトリフルオロメチル基を有するピラゾールアルデヒド **23d** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CF}_3$) を用いて、上記と同様の

条件下，反応を検討したところ，63%の収率で望む **25da** を難なく得ることに成功した (entry 4) ．

以上，本項では，芳香族性複素環アルデヒド **22** および **23** を用いることで，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環内に窒素原子を有する類縁体 **24** および **25** の合成に成功した (Figure 1-3) ．特に，本反応を用いることで既存の合成法では得ることが困難な新規骨格を有する類縁体 **25** を容易に得ることができたことは特筆するに値する．

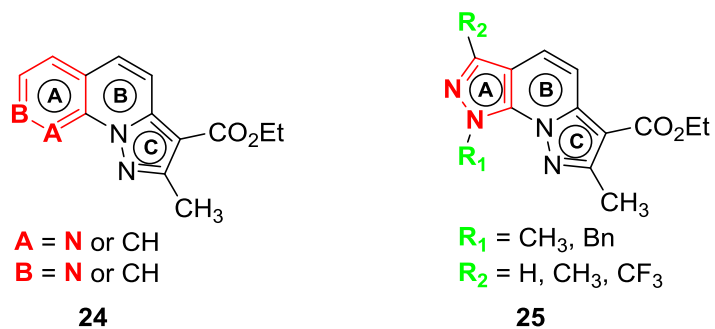
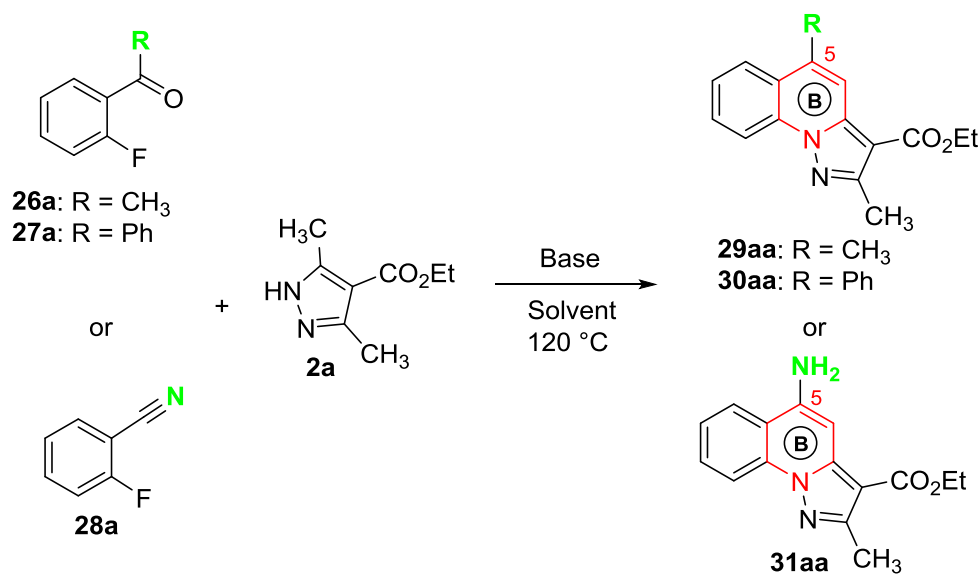


Figure 1-3

1-4 B 環部 5 位に置換基を有するピラゾロ[1,5-a]キノリン類縁体の合成

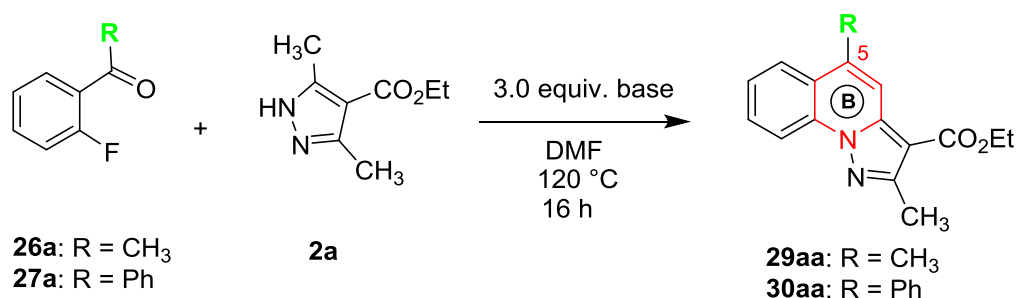
本節では、ピラゾロ[1,5-a]キノリン骨格の B 環部の 5 位に置換基を有する類縁体の合成を行うこととした。5 位へのアルキル、アリールあるいはアミノ基などの置換基の導入は、これまで用いてきた 2-フルオロベンズアルデヒド **1** (第三節, 第一項, Table 1-2) のホルミル基をアシル基もしくはシアノ基へ変更すれば達成できると考えた。そこで、2-フルオロアセトフェノン (**26a**) , 2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) および 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を用いて、本カスケード反応の検討を行った (Scheme 1-13) 。



Scheme 1-13

まず、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の B 環部の 5 位にメチル基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **29aa** を合成する目的で、2-フルオロアセトフェノン (**26a**) とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 1-5, entry 1) .

Table 1-5



Entry ^a	Phenylketone		Product	Yield (%)	Yield (%)
	R			with K ₂ CO ₃ ^b	with Cs ₂ CO ₃ ^b
1	26a	CH ₃	29aa	62 ^c	78
2	27a	Ph	30aa	Trace ^d	55

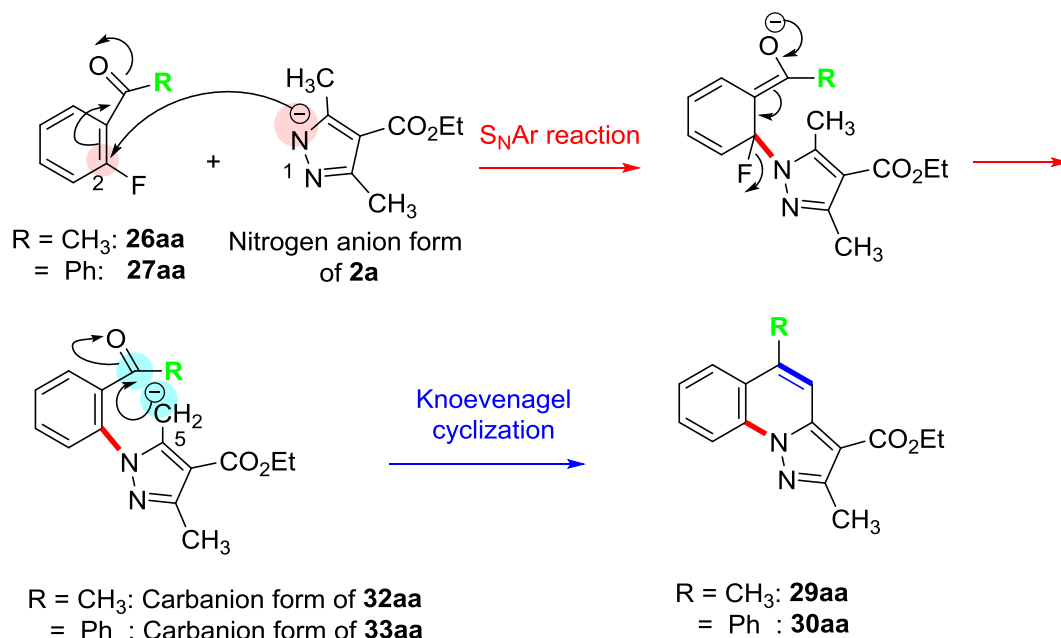
^a 上記の反応では **26a** または **27a** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 塩基 (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した. ^b 単離収率. ^c 未反応の **2a** が 40%回収された.

^d 未反応の **27a** が 64%回収された.

まず第二節の Table 1-1, entry 1 の条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) で反応を試みたところ、目的とするピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **29aa** が収率 62%で得られるとともに、未反応の **2a** が 40%回収された. そこで、本反応において有効であったもう一つの塩基である炭酸セシウムを用いた条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用したところ、78%と大幅に **29aa** の収率が向上した.

同様に、B 環部 5 位にフェニル基を有する **30aa** を合成する目的で、2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) とピラゾール **2a** との反応を試みた (entry 2). 塩基として炭酸カリウムを用いた場合では、目的とする **30aa** は痕跡量の生成に留まり、64%の未反応の **27a** が回収された. そこで、上記の 2-フルオロアセトフェノン **26a** の場合 (entry 1) と同様に、炭酸セシウムを用いる条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用して反応を試みたところ、目的とする **30aa** が 55%の収率で得られた.

以上のケトン体 **26a** または **27a** とピラゾール **2a** との反応は、これまでの 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を基質としたカスケード反応 (Scheme 1-6) と同様に、 S_NAr 反応が進行して、中間体 **32aa** または **33aa** が得られ、続いて Knoevenagel 反応が一挙に進行するカスケード反応の反応形式を呈していると考えている (Scheme 1-14) .

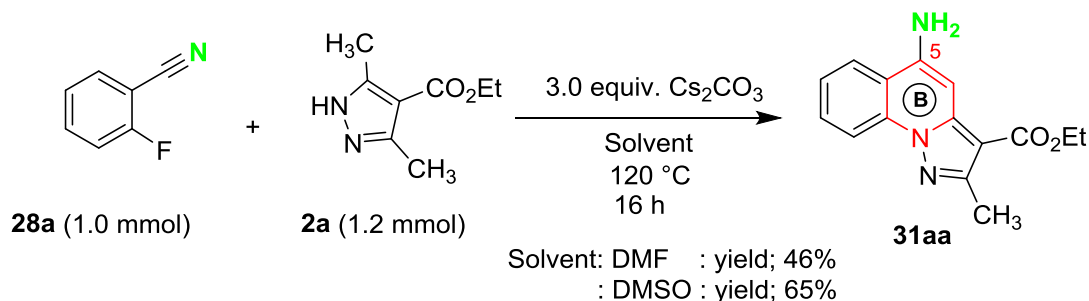


Scheme 1-14

ただし、基質であるケトン体 **26a** および **27a** が有するアセチル基やベンゾイル基は、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) のホルミル基に比べ、電子求引力が低下しているとともに嵩高い官能基である。そのために、**26a** および **27a** の 2 位フルオロ基のイプソ位炭素は十分に電子欠乏状態になっていないことと、隣接するアセチル基やベンゾイル基による立体障害の影響を受けることから、その炭素における求電子性は低下している。したがって、これら基質では、本カスケード反応中の S_NAr 反応における反応性が低下しているものと考えている。このことは、ケトン体 **26a** または **27a** とピラゾール **2a** とを炭酸カリウムを用いた条件下で反応に付した場合に、未反応の原料が回収されたこと (entry 1, および 2) から推察できる。

一方、炭酸カリウムの代わりに炭酸セシウムを用いて上記反応を行うと、目的の **29aa** および **30aa** を得ることができている (entry 1, および 2) . それは、炭酸カリウムよりも塩基性の高い炭酸セシウムを用いることで、ピラゾール **2a** の 1 位窒素アニオンの生成を向上させてその求核力を高めることにより、低反応性の **26a** または **27a** との S_NAr 反応を進行させることができたためであると考えている。

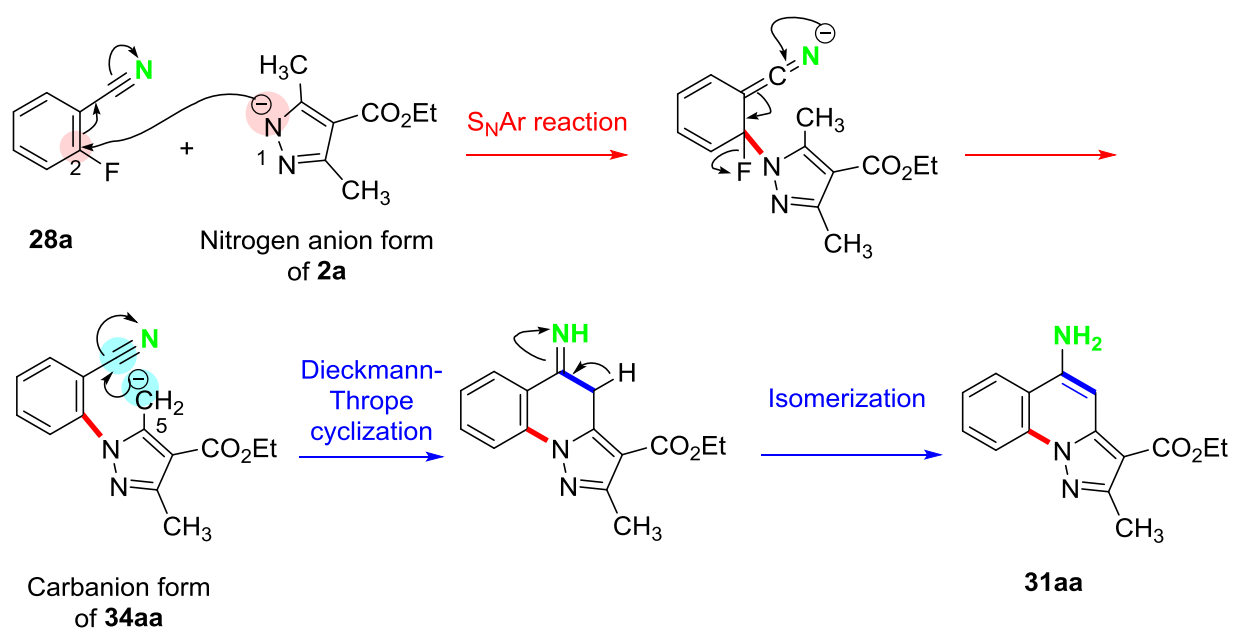
最後に、B 環部の 5 位にアミノ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **31aa** を合成する目的で、2-フルオロベンズニトリル (**28a**) とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Scheme 1-15)。



Scheme 1-15

2-フルオロベンズニトリル (**28a**) 中のシアノ基は、これまでの 2-フルオロアセトフェノン (**26a**) または 2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) 中のアセチル基またはベンゾイル基と同様に 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) 中のホルミル基と比較すると、電子求引力が低下している官能基である。したがって **28a** は、 S_NAr 反応における反応性が低下している基質であると予想される。そこで、これまでの知見 (Table 1-5) から、炭酸カリウムより塩基性の高い炭酸セシウムを用いる条件が適切と考え、溶媒に DMF を用いて反応を検討した。その結果、5 位にアミノ基を有する **31aa** を 46% の収率で得ることに成功した。しかしながら、本反応条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) では、一般的な溶媒に不溶な構造不明化合物の生成も同時に認められた。そこで、溶媒を DMF から DMSO に替えて反応を試みたところ、不溶性化合物の生成は認められず **31aa** の収率を 65% まで向上させることに成功した。なお、上記の不溶性化合物は、**31aa** を炭酸セシウム存在下、DMF 中で反応させることでも得られてくることが明らかとなった。この知見から不溶性化合物は、**31aa** の 5 位アミノ基が溶媒である DMF 中のホルムアミド基とアミド交換反応を起こして得られたものと考えている³⁴⁾。したがって、ホルムアミド基を有さない DMSO を適用したことにより、**31aa** と溶媒とのアミド交換反応を回避でき、**31aa** の収率が向上したものと考えている。

以上の 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) とピラゾール **2a** との反応は、はじめに **28a** と **2a** 間で S_NAr 反応が進行して中間体 **34aa** が得られ、続いて 5 位メチル基と分子内のシアノ基との間で Knoevenagel 反応類似の縮合反応である Dieckmann-Thrope 反応³⁵⁾ が分子内で進行したのち、異性化を経由して **31aa** が得られる反応形式を呈していると考えている (Scheme 1-16)。



Scheme 1-16

以上、本節では本カスケード反応が 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) に制限されるものではなく、2-フルオロアセトフェノン (**26a**)、2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) および 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) に対しても適応可能であることを見出し、B 環部 5 位に新たにメチル基およびフェニル基などの疎水性基、そしてアミノ基などの極性基を有する類縁体の合成に成功した (Figure 1-4)。特に、B 環部 5 位に遊離のアミノ基を有する類縁体は初の合成例であり、本反応の有用性を示すものである。

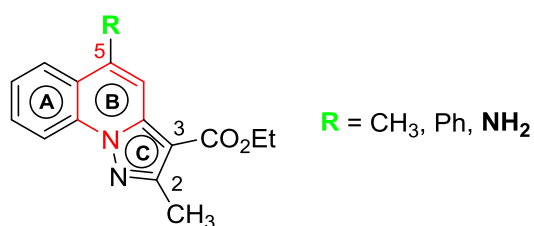
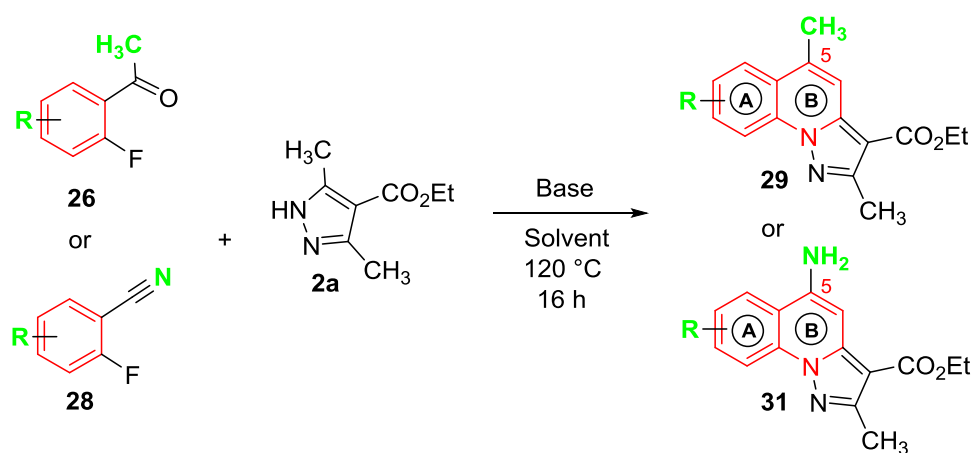


Figure 1-4

1-5 A 環部および B 環部 5 位に置換基を有する多置換ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

本節では， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の有用性をさらに示す目的で，前節までに検討した結果を応用して多置換ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成を行った．具体的には A 環部および B 環部 5 位にそれぞれ置換基を有する類縁体を合成する目的で，2-フルオロアセトフェノン **26** および 2-フルオロベンズニトリル **28** を用いて，本反応を行った (Scheme 1-17) ．



Scheme 1-17

まず、4 位または 5 位に置換基を有する **26** と **2a** を用いて A 環部の 7 位または 8 位に置換基を有し B 環部の 5 位にメチル基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類 **29** の合成を検討した (Table 1-6) .

Table 1-6

Reaction scheme showing the synthesis of product **29** from acetophenone **26** and pyrazole **2a** under the following conditions: base / 120 °C, DMF, 16 h.

Entry ^a	Acetophenones	Product 29	Yield (%) with K ₂ CO ₃ ^b	Yield (%) with Cs ₂ CO ₃ ^b
	26	R ₁	R ₂	

1	26b	F	H	29ba	35	44
2	26c	CF ₃	H	29ca	80	45
3	26d	H	CH ₃ O	29da	13	55

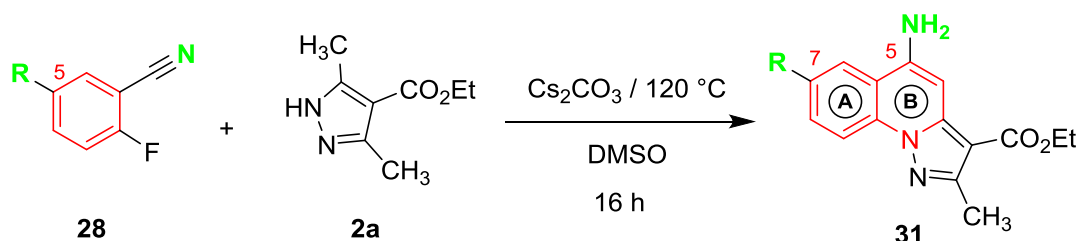
^a 上記の反応では **26** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 塩基 (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した. ^b 単離収率.

反応検討を行うにあたり、溶媒として DMF を用い、塩基としてはこれまで検討してきたカスケード反応において良好な結果を与えてきた炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの条件を適用して反応を試みた (Table 1-6) . その結果、いずれの条件を用いても望む **29ba–29da** が得られた. ただし収率には差が生じており、強力な電子求引性置換基であるトリフルオロメチル基を有する 2-フルオロアセトフェノン **26c** を用いた場合には、炭酸カリウムを用いた条件がより良好な結果を与えた (entry 2) . 炭酸セシウムを用いた場合は、反応系が複雑化して種々の構造不明化合物が生成することを確認している. これは、トリフルオロメチル基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1g** を用いた反応 (第三節, 第一項, Table 1-2, entry 6) の際にも述べたように、全くの推測ではあるが、炭酸セシウムと DMF から生じる DMF アニオンによる SET 反応の関与が原因の一つであると考えている.

電子供与性置換基を有する 2-フルオロアセトフェノン **26d** に関しては、炭酸カリウムを用いた条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) を適用すると、得られる **29da** は 13% と低収率であった. そこで、塩基を炭酸カリウムから炭酸セシウムに替えて反応を試みたところ、望む **29da** の収率を 55% まで向上させることに成功した (entry 3) . この要因は、炭酸セシウムによりピラゾール **2a** の 1 位窒素アニオンの生成を向上させてその求核力を高めることで、メトキシ基の影響により求電子性が低下した **26d** との S_NAr 反応および Knoevenagel 反応を共に促進させることができたためであると考えている.

次に、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部の 7 位に置換基を有し、B 環部の 5 位にアミノ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **31** を合成する目的で、5 位に置換基を有する 2-フルオロベンズニトリル **28** とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 1-7) .

Table 1-7

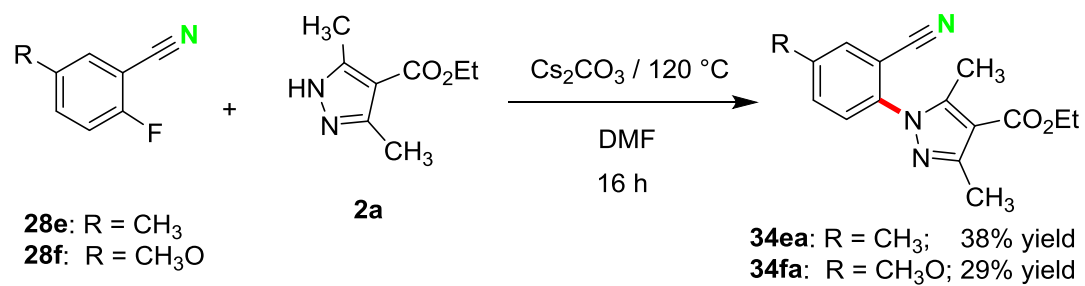


Entry ^a	Benzonitrile		Product 31	Yield (%) ^b
	28	R		
1	28b	Cl	31ba	30, 51 ^c
2	28c	Br	31ca	70
3	28d	CF ₃	31da	31, 38 ^c
4	28e	CH ₃	31ea	39, Trace ^{c,d}
5	28f	CH ₃ O	31fa	55, Trace ^{c,e}

^a 上記の反応では **28** (1.0 mmol), **2a** (1.2 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMSO (5.0 mL) を用いて 120°C 下 16 時間攪拌した. ^b 単離収率. ^c DMSO を用いる替わりに DMF を使用した. ^d Scheme 1-18 に示す中間体 **34ea** が収率 38% で得られた. ^e Scheme 1-18 に示す中間体 **34fa** が収率 29% で得られた.

先の 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を用いた反応条件検討では、炭酸セシウム/DMSO/ 120°C の条件が有効であった (第四節, Scheme 1-15) . そこで、本条件を 5 位に置換基を有する 2-フルオロベンズニトリル **28** とピラゾール **2a** の反応にも適用したところ、望む **31** を得ることに成功した (Table 1-7) . 特に **31** の収率が低かった 2-フルオロベンズニトリル **28b** または **28d** を用いた反応では、溶媒を DMSO から DMF に替えることで **31ba** または **31da** の収率を改善することができた (entry 1, 3) .

また、電子供与性置換基を有する 2-フルオロベンズニトリル **28e** または **28f** を用いた反応では、溶媒を DMSO から DMF に替えると DMSO 溶媒条件では良好な収率で得られていた **31ea** または **31fa** が痕跡量程度の生成に留まった. その替わりに、本条件下では、 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応のみ進行した中間体 **34ea** または **34fa** が得られることを確認している (Scheme 1-18) .



Scheme 1-18

以上，本節では，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部の 7 位または 8 位に種々の置換基および B 環部分 5 位にメチル基またはアミノ基を同時に導入でき，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の多官能基化に成功した (Figure 1-5) .

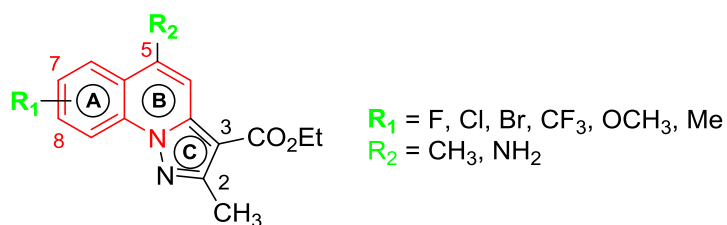
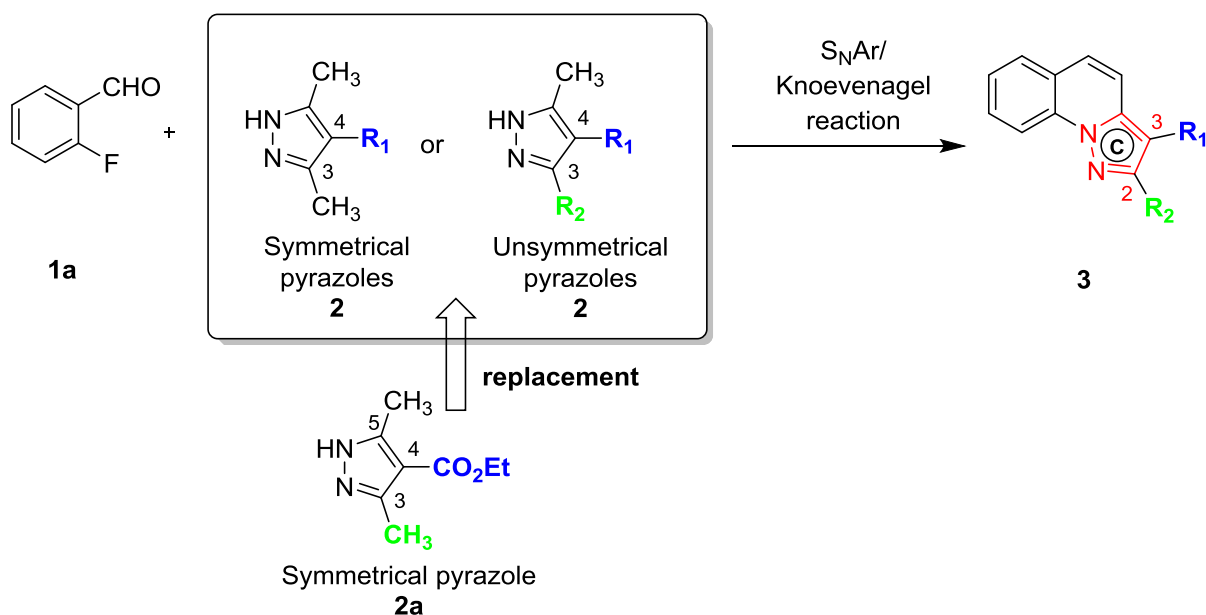


Figure 1-5

1-6 C環部2位および3位に置換基を有するピラゾロ[1,5-a]キノリン類縁体の合成

本節では、ピラゾロ[1,5-a]キノリン骨格のC環部の2位および3位に置換基を有する類縁体の合成を検討した。これら類縁体はこれまで用いてきた対称性3,5-ジメチルピラゾール**2a**の4位カルボエトキシ基を他の置換基に替えた対称性3,5-ジメチルピラゾール**2**や、対称性3,5-ジメチルピラゾール**2a**の3位メチル基を他の置換基に替えた非対称性ピラゾール**2**を S_NAr /Knoevenagel反応に適用することで得られるものと考え、検討を試みた (Scheme 1-19)。



Scheme 1-19

1-6-1 C 環部 3 位に電子求引性置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

第一章の序論の項でも述べたように，ピラゾール **2a** の 4 位カルボエトキシ基は， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応中の Knoevenagel 反応において，その反応に関わるメチル基上に生じる微量カルボアニオンを電子求引性共鳴効果により安定化させることで円滑に反応を進行させる役割を担っていると考えている（第一節，Scheme 1-9）．そのために，これまで合成したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の C 環部 3 位の置換基はカルボエトキシ基に限定されていた．そこで本項では，種々の置換基を有する類縁体合成の一環としてピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の C 環部 3 位にカルボエトキシ基に替わる新たな電子求引性置換基を有する類縁体の合成を試みた結果を述べる．具体的には，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 4 位に電子求引性置換基を有する対称性 3,5-ジメチルピラゾール **2** を用い，反応を試みた (Table 1-8 および Table 1-9) ．

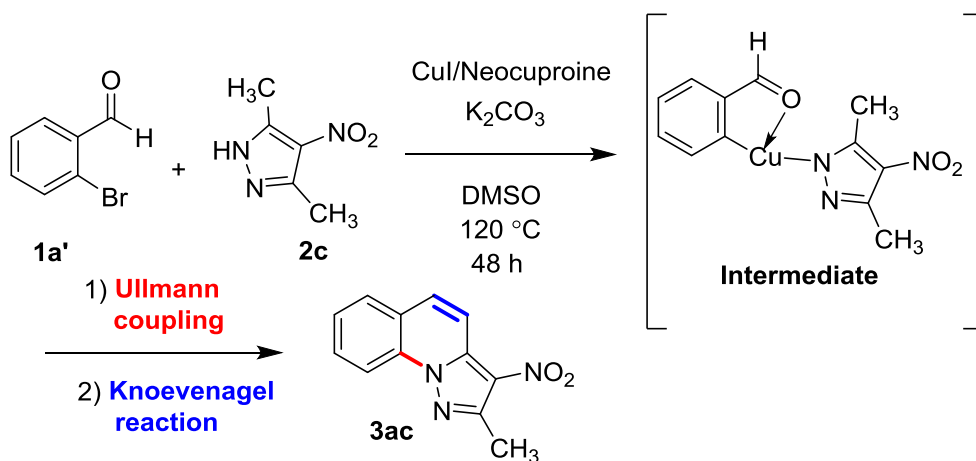
Table 1-8

Pyrazole			Product		
Entry ^a	2	R	3	R	Yield (%) ^b
1	2b	CN	3ab	CN	34
2	2c	NO ₂	3ac	NO ₂	44, 82 ^c
3	2d	H	3ad	H	N.D. ^{d, e} , N.D. ^{d, f}

^a 上記の反応では **1a** (1.0 mmol)，**2** (1.2 mmol)，炭酸カリウム (3.0 mmol) および DMF (5 mL) を用いて 120 °C 下 8 時間攪拌した．^b 単離収率．^c 反応時間を 48 時間まで延長した．^d Not detected．^e Scheme 1-21 (2) に示した中間体 **4ad** が収率 20% で得られた．^f 炭酸カリウムを使用する替わりに炭酸セシウムを使用した．

はじめに，4 位にシアノ基を有するピラゾール **2b**³⁶⁾ または 4 位にニトロ基を有するピラゾール **2c** を用いて反応を試みた (Table 1-8, entry 1, 2) ．両反応ともに炭酸カリウムを用いた条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) を適用したところ，中程度の収率ではあるが目的のピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ab** または **3ac** を得ることに成功した．以上により，カルボエトキシ基以外の電子求引性置換基を有するピラゾール **2** を用いても本反応が進行することを明らかにした．なお，ニトロ基を有するピラゾール **2c** を用いた反応は，反応時間が 8 時間では 50% に届かない収率であったが，48 時間まで延長させ

ることで、82%まで収率を向上させることができた (entry 2) . ピラゾール **2c** は強力な電子求引性置換基であるニトロ基を 4 位に有しているために、そのニトロ基の強力な電子求引性共鳴効果により、ピラゾール **2c** の 1 位窒素原子の電子密度が低下している。そのために、1 位窒素原子の求核力が低下して本反応中の S_NAr 反応の進行が遅くなり、反応完結までに長時間を要したものと考えている。また、このニトロ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ac** の合成については筆者以外にも、2015 年に Obulesu らが Ullmann/Knoevenagel カスケード反応を利用した手法によって達成している (Scheme 1-20) ³⁷⁾ .

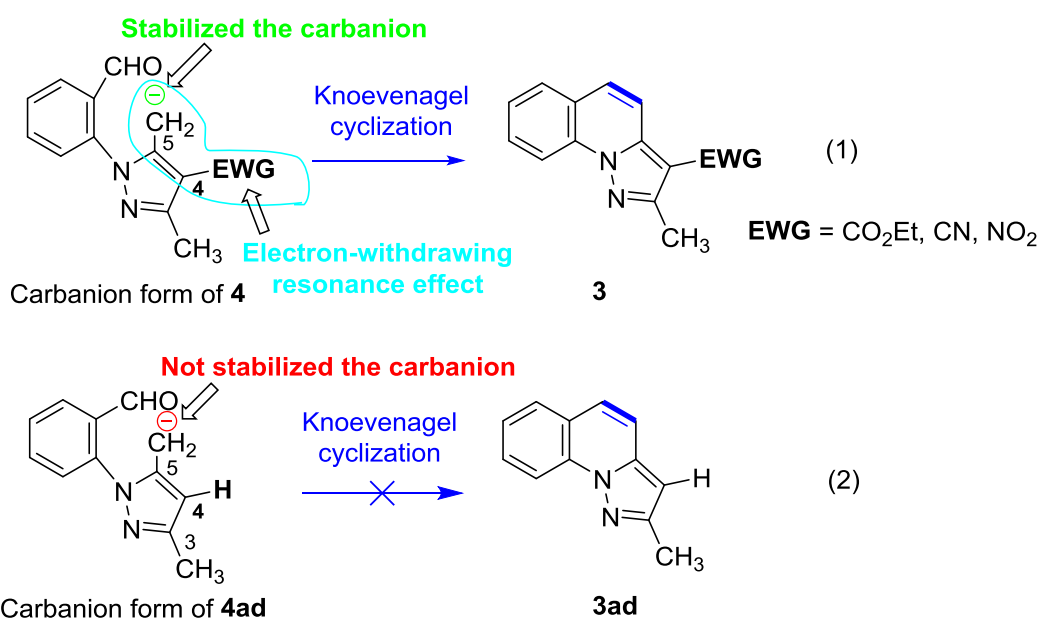


Scheme 1-20

続いて、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を進行させるためにピラゾール **2** の 4 位電子求引性置換基が必要かどうかを確認する目的で、対照実験として 4 位に置換基を有さないピラゾール **2d** を用いた反応を試みた (entry 3) . 炭酸カリウムを用いる条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C) や炭酸セシウムを用いる条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用して **2d** と **1a** との反応を試みたものの、望むピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ad** を得ることはできなかった。その代わりに、炭酸カリウムを用いる条件において S_NAr 反応のみが進行した中間体 **4ad** (Scheme 1-21 (2)) が収率 20%で得られることを確認している。このことから、ピラゾール **2** の 4 位電子求引性置換基が S_NAr /Knoevenagel カスケード反応中の Knoevenagel 反応を進行させる上で必要なことが明らかとなった。

以上の結果 (Table 1-8) は、次のように考察できる。4 位に電子求引性置換基を有するピラゾール **2** から得られる中間体 **4** の Knoevenagel 反応が進行した要因は、4 位電子求引性置換基による電子求引性共鳴効果により、5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化させることができたためであると考えている (Scheme 1-21 (1)) .

一方、4 位に電子求引性置換基が存在しないピラゾール **2d** から得られる中間体 **4ad** は 4 位に電子求引性置換基が存在しないため、5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化できなかったことから、Knoevenagel 反応が進行しなかったと考えている (Scheme 1-21 (2)) .



Scheme 1-21

次に、ピラゾール **2** の 4 位にさらなる適応可能な電子求引性置換基を探索する目的で、4 位にハロゲン基（フルオロ基、クロロ基、ブロモ基およびヨード基）を有するピラゾール **2e–2h** を用いて、**1a** との反応を検討した（Table 1-9）。

Table 1-9

	1a	2		3	
Pyrazole			Product		
Entry ^a	2	R	3	R	Yield (%) ^b
1	2e	F	3ae	F	N.D. ^{c, d} , N.D. ^{c, e}
2	2f	Cl	3af	Cl	6 ^e
3	2g	Br	3ag	Br	N.D. ^{c, f} , 58 ^e
4	2h	I	3ah	I	12 ^e

^a 上記の反応では、**1a** (1.0 mmol), **2** (1.2 mmol), 炭酸カリウム (3.0 mmol) および DMF (5 mL) を用いて 120 °C 下 8 時間撹拌した。 ^b 単離収率。 ^c Not detected. ^d Scheme 1-22 に示す中間体 **4ae** が収率 27% で得られた。 ^e 炭酸カリウムを使用する代わりに、炭酸セシウムを使用した。 ^f Scheme 1-22 に示す中間体 **4ag** が収率 86% で得られた。

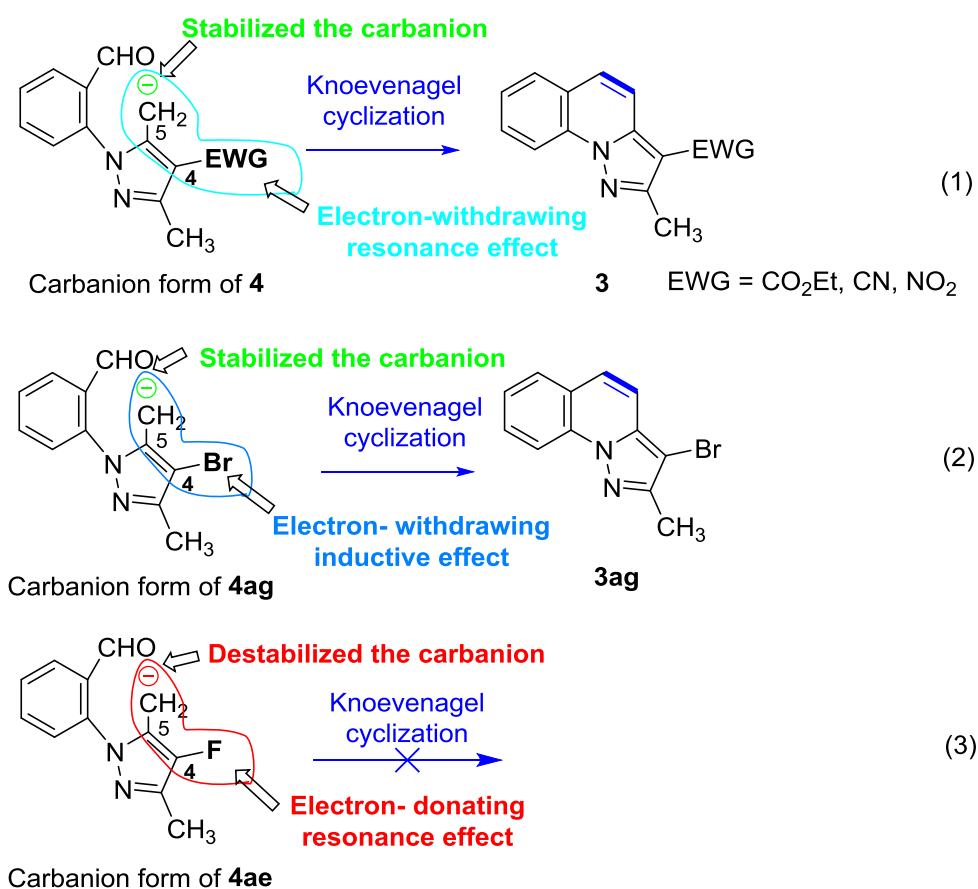
はじめに、フルオロ基を有するピラゾール **2e** を、炭酸カリウムを用いる条件（炭酸カリウム/DMF/120 °C）下で **1a** と反応させたところ、期待したピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3ae** を得ることはできず、代わりに S_NAr 反応のみが進行した中間体 **4ae** (Scheme 1-22 (3)) を収率 27% で得た (entry 1) . また、炭酸セシウムを用いる条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）に替えて再度反応を試みると、今度は **3ae** および **4ae** 共に得ることができなかった. 一方、フルオロ基以外のハロゲノ基を有するピラゾール **2f-2h** においては、炭酸セシウムを用いる条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）を適用することで、目的とする **3af-3ah** を得ることに成功した (entry 2-4) . 特にブロモ基を有するピラゾール **3g** を用いた反応の場合では、比較的良好な収率（58%）で **3ag** を得ることができた (entry 3) . なおこの entry 3 の反応では、炭酸カリウムを用いる条件（炭酸カリウム/DMF/120 °C）を適応すると、中間体 **4ag** (Scheme 1-22 (2)) のみが 82% の高収率で得られた.

芳香環上に置換している電子求引性置換基は、電子求引性共鳴効果または電子求引性誘起効果によって芳香環から電子を求引する. 電子求引性置換基のうち、カルボエトキシ基、シアノ基およびニトロ基などは主に電子求引性共鳴効果により、芳香環から π 結合を介して電子を求引する. これまでの考察から、上記の電子求引性基が4位に有するピラゾール**2**から得られる中間体**4**の場合では、上記電子求引性基による電子求引性共鳴効果により、5位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化することができた. この安定化の寄与により分子内のホルミル基とそのカルボアニオンとの間でKnoevenagel反応が円滑に進行できたものと考えている (Scheme 1-22 (1)) .

一方、ブロモ基を含むハロゲノ基は電子求引性誘起効果により、自身の電気陰性度に応じて芳香環から σ 結合を介して電子を求引する電子求引性置換基である. したがって、4位にブロモ基を有するピラゾール**2g**から得られる中間体**4ag**では、このブロモ基による電子求引性誘起効果により、5位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化することができた. このことにより、**4ag**の分子内ホルミル基とそのカルボアニオンとの間でのKnoevenagel反応が円滑に進行したものと考えている (Scheme 1-22 (2)). しかしながら、ハロゲノ基は電子求引性置換基でありながら、ハロゲン自身の非共有電子対の電子を芳香環上へ供与する電子供与性共鳴効果が働くことも知られている³⁸⁾. この効果により、中間体**4ag**の4位ブロモ基は自身の非共有電子対の電子を5位メチル基上に生じる微量カルボアニオンへ供与することが考えられる. このことにより、生じた微量カルボアニオンは四電子反発を起こして不安定化する可能性がある. この可能性は中間体**4ag**の分子内Knoevenagel反応を進行させる上で大きな障害となることは明らかである. しかし、この中間体**4ag**に関しては、この可能性は低いと考えられた. それは、中間体**4ag**中の4位ブロモ基の有する4p軌道とブロモ基が置換しているピラゾール環上炭素の有する2p軌道との間に大きさの違いが生じているためである. すなわち、両軌道間の大きさの違いにより、互いの軌道同士の重なりが小さくなるため、4位ブロモ基による π 結合を介する電子供与性共鳴効果は弱まる³⁸⁾ものと考えられる. このこと

から、4位ブロモ基による電子供与性共鳴効果は、5位メチル基上に生じる微量カルボアニオンに対して影響を及ぼさないものと考えている。したがって、先に述べたブロモ基の電子求引性誘起効果が優位になるために、中間体**4ag**の5位メチル基に生じる微量カルボアニオンは安定化されてKnoevenagel反応が円滑に進行したものと考えている (Scheme 1-22 (2))。

一方、4位にフルオロ基を有するピラゾール**2e**と2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) から得られる中間体**4ae**において、Knoevenagel反応が進行しなかった原因は、そのフルオロ基に起因している。中間体**4ae**では、先の4位にブロモ基が置換している中間体**4ag**と異なり、フルオロ基とそれが置換しているピラゾール環上炭素が互いに2p軌道を有している。したがって、互いに同軌道同士なために、その軌道間の重なりは大きくなる。このことにより、フルオロ基による電子供与性共鳴効果が優位に働く³⁸⁾ことでピラゾール環上への電子の流れ込みが生じる。したがって、4位フルオロ基の共役位に存在する5位メチル基上に生じた微量カルボアニオンは、フルオロ基の電子供与性共鳴効果により、四電子反発が起こり不安定化するものと考えられる。以上の要因により、中間体**4ad**の分子内Knoevenagel反応の進行が障害されたために、望む**3ae**が得られなかったと推察している (Scheme 1-22 (3))。



Scheme 1-22

以上, 対称性 3,5-ジメチルピラゾール **2a** の 4 位カルボエトキシ基を別の電子求引性置換基に替えた対称性 3,5-ジメチルピラゾール **2b–2h** を用いて, 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との反応を検討した結果, 4 位カルボエトキシ基以外に, シアノ基, ニトロ基, クロロ基, ブロモ基およびヨード基を有する対称性 3,5-ジメチルピラゾール **2** が本カスケード反応に適応可能であることが分かり, ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格上の C 環部 3 位に種々の電子求引性置換基を有する類縁体の合成に成功した (Figure 1-6) .

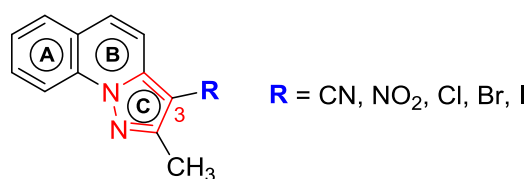
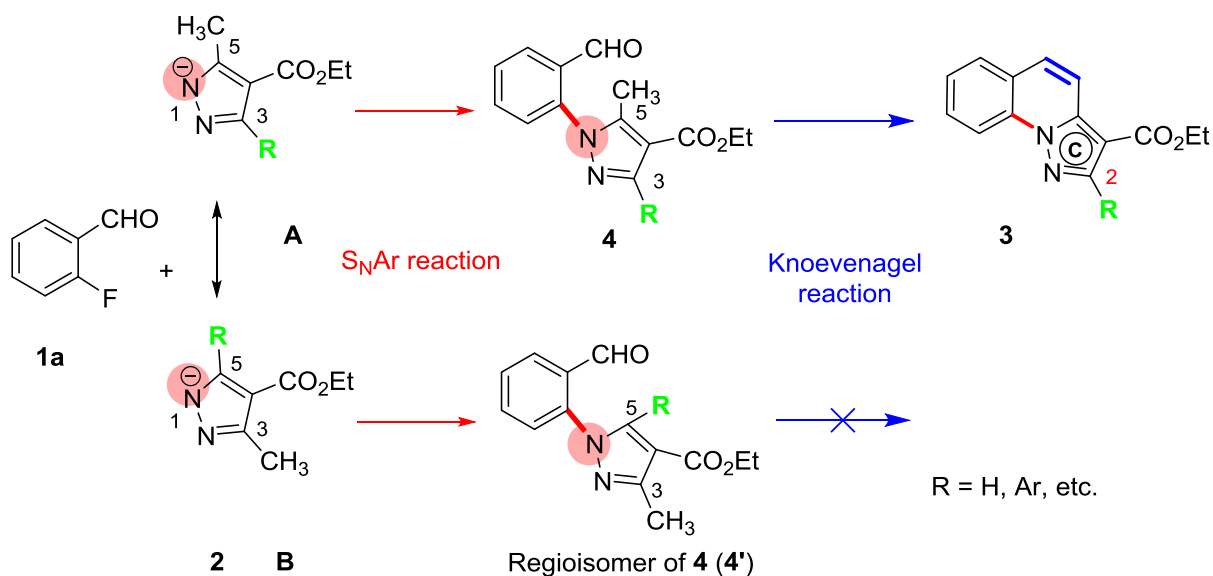


Figure 1-6

1-6-2 C 環部 2 位に置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

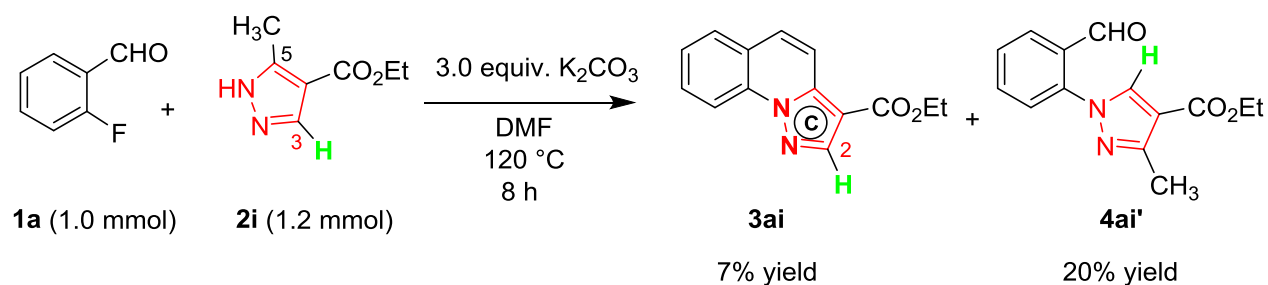
これまでの検討では、求核成分として対称性 3,5-ジメチルピラゾール **2** を用いていたために、得られるピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の C 環部 2 位はメチル基に限定されていた。そこで本項では、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の C 環部 2 位にメチル基に替わる新たな置換基を有する類縁体を合成する目的で、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 3 位に種々の置換基を有する非対称性ピラゾール **2** との反応を試みることとした。ただし、この反応では、**1a** との S_NAr 反応において位置選択性が問題となる (Scheme 1-23)。



Scheme 1-23

それは、非対称性ピラゾール**2**が塩基により脱プロトン化されて窒素アニオン体になると、Scheme 1-23に示すように**A**および**B**の二つの共鳴構造が存在するためである。これら共鳴混成体が**1a**と非選択的に反応すると、中間体**4**およびその位置異性体**4'**が生成することになる。中間体**4**では、5位メチル基上に微量カルボアニオンが発生するとKnoevenagel型の脱水縮合反応を起こしてピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3**を与えると期待できる。一方、位置異性体**4'**では、5位のRにメチレン基が存在しない場合 (R = H, Arなど) ではKnoevenagel反応が進行せず、位置異性体**4'**で停止してしまうことになる。

実際に、3位に置換基を有さない非対称ピラゾール**2i**と**1a**とを、炭酸カリウムを用いる条件（炭酸カリウム/DMF/120 °C）下で反応に付すと、望む**3ai**が収率7%で得られるとともに化合物**4ai'**が収率20%で得られた（Scheme 1-24）。これは、**2i**の窒素アニオン体中存在する2つの共鳴混成体が**1a**と非選択的なS_NAr反応を起こしたことに起因する。



Scheme 1-24

なお、化合物 **4ai'**の構造については、各種スペクトル解析に加え、X線結晶構造解析にて決定した（Figure 1-7）。

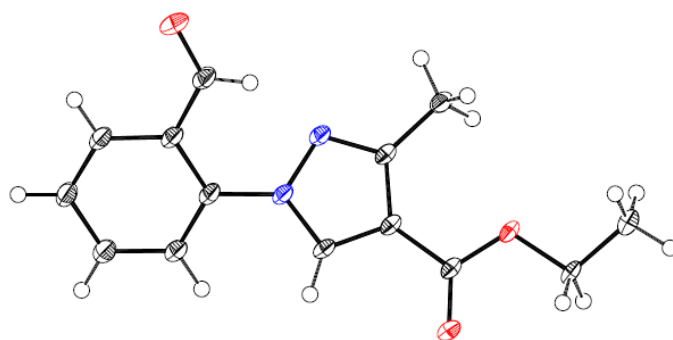
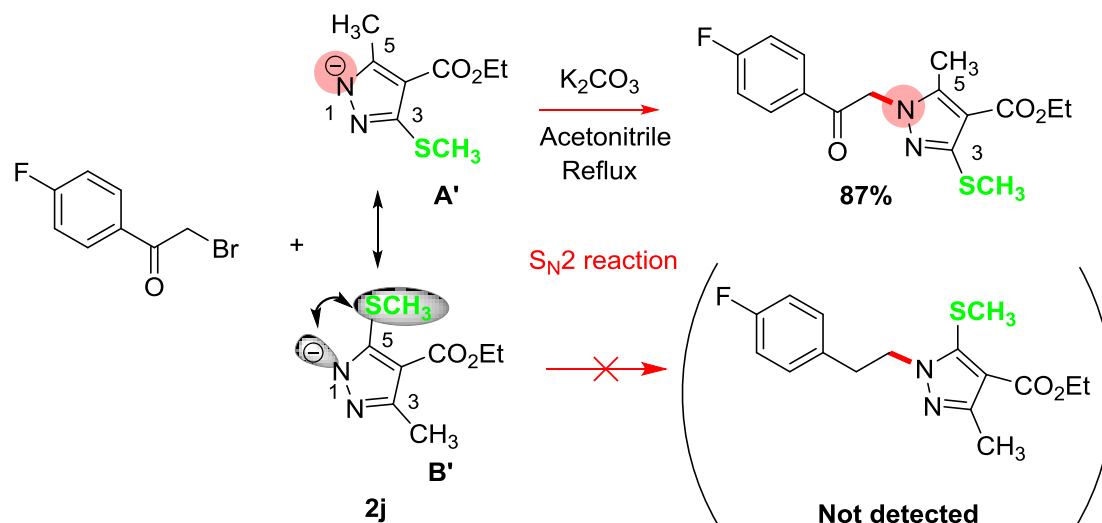


Figure 1-7

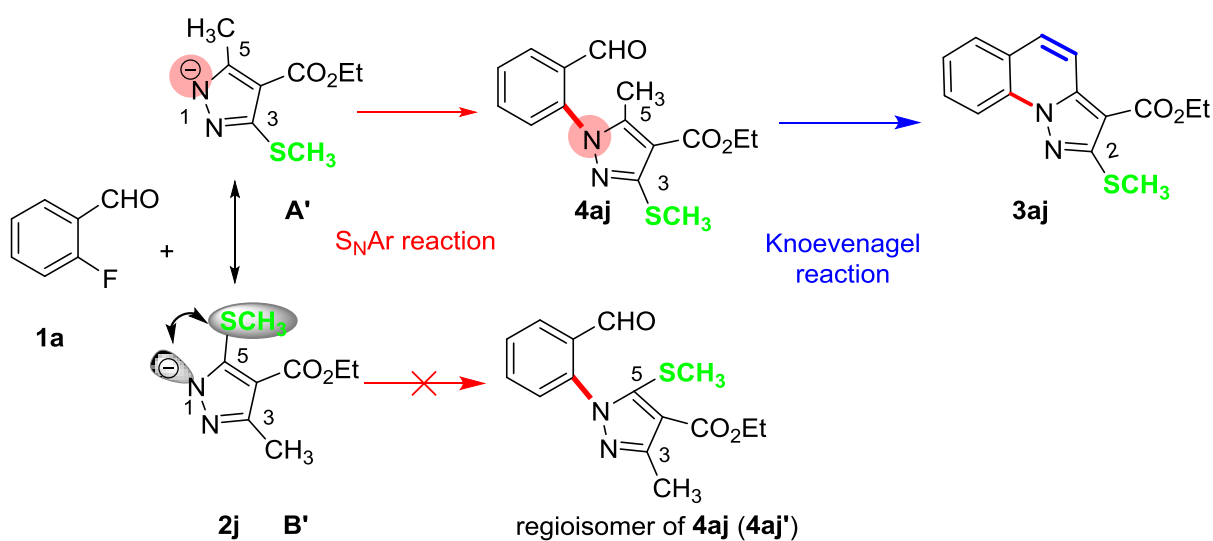
これまでに、3 位にチオメチル基を有する非対称性ピラゾール **2j**³⁹⁾を用いた位置選択的 S_N2 反応が知られている (Scheme 1-25)⁴⁰⁾.



Scheme 1-25

上記の S_N2 反応における位置選択性の発現については、**2j** の窒素アニオン体に存在する二つの共鳴構造 **A'** および **B'** の安定性の差で説明されている。すなわち、共鳴構造 **B'** は、分子内の 1 位窒素アニオンと隣接するチオメチル基間で立体的および電子的反発を起こすことにより不安定化しているため、より安定な共鳴構造である **A'** が反応に関与し、 S_N2 反応の位置選択性が発現するものである。

そこで、位置選択的 S_N2 反応において実績のある非対称性ピラゾール **2j** を本カスケード反応に適用することで、**1a** との位置選択的 S_NAr 反応が進行して、望むピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aj** を効率よく得ることができるのではないかと考えた (Scheme 1-26)。

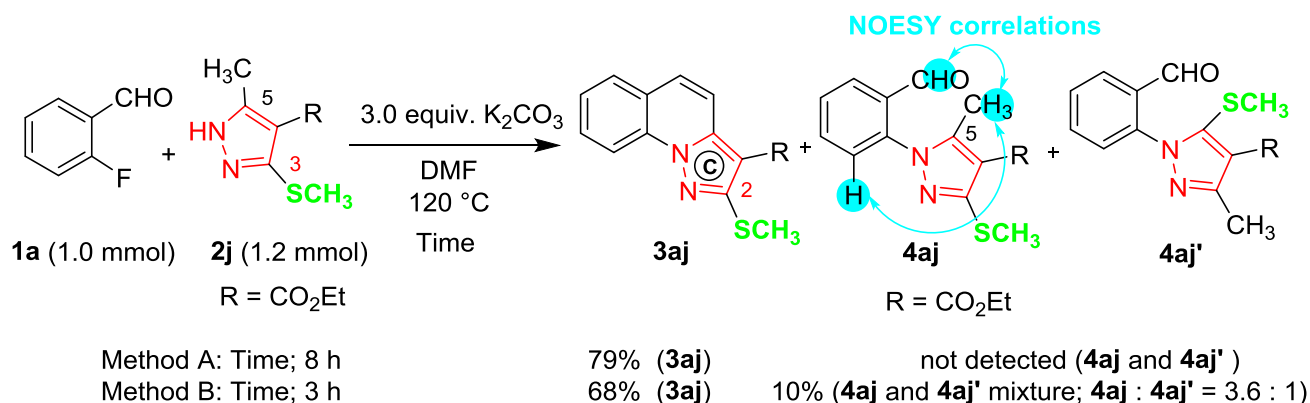


Scheme 1-26

すなわち S_N2 反応の場合 (Scheme 1-25) と同様に, S_NAr 反応下で生じる **2j** の窒素アニオン体における共鳴構造 **A'** および **B'** では, チオメチル基の影響により, **A'** がより安定な共鳴構造として存在していると考えている. したがって, 安定な共鳴構造 **A'** が反応に関与することから, **1a** との位置選択的 S_NAr 反応が実現できるものと考えた.

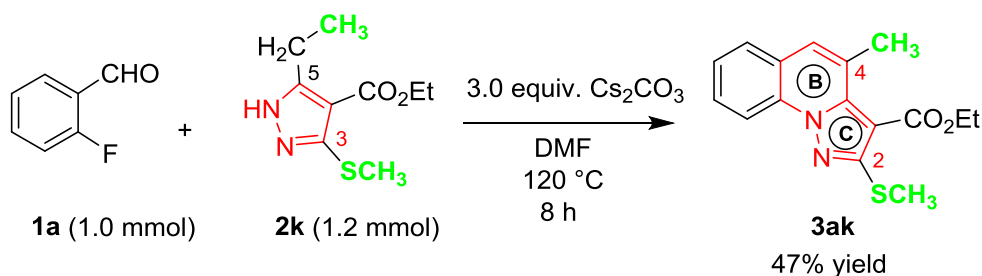
以上の発想をもとに, 3位にチオメチル基を導入した非対称性ピラゾール**2j**を, 炭酸カリウムを用いる条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C/8時間) 下で**1a**との反応に付したところ, 期待通りに望むC環部2位に新たな置換基であるチオメチル基を有する**3aj**を収率79%で得ることに成功した (Scheme 1-27, method A). また, 上記反応を3時間で停止させたところ, 目的の**3aj**が収率68%で得られたと共に, 中間体**4aj**とその位置異性体**4aj'**の混合物が生成比 3.6:1の割合で収率10%にて得られた (Scheme 1-27, method B). 中間体**4aj**が選択的に得られたことから, 本反応では**1a**と**2j**における位置選択的 S_NAr 反応が進行したことにより, 目的の**3aj**を良好な収率で得ることができたものと考えている. なお, 位置異性体混合物**4aj**および**4aj'**は, カラムクロマトグラフィーでの分離が困難であった. したがって中間体**4aj**の構造は, 混合物のままでNOESY解析を行うことで決定した. すなわち, 混合物中にて中間体**4aj**の5位メチル基上プロトンが, ホルミル基上プロトンおよび近接するベンゼン環上のプロトンと相関していることを確認できたことから, その構造を決定した (Scheme 1-27).

また, 得られた**3aj**のチオメチル基は, さらなる官能基変換を行うことが可能であり, 誘導体合成の足掛かりとして機能すると考えている. このチオメチル基を利用した官能基変換に基づく誘導体合成展開に関しては, 第七節において述べる.



Scheme 1-27

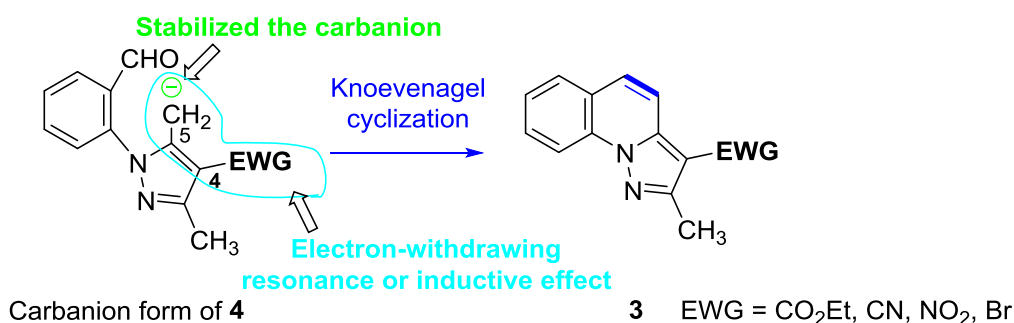
さらに, **2j** の 5 位メチル基をエチル基に替えた非対称性ピラゾール **2k**³⁹⁾を用いた反応においても, **2j** の場合 (Scheme 1-27) と同様に反応が進行して, C 環部 3 位にチオメチル基および B 環部 4 位メチル基を有するピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3ak** を得ることができた (Scheme 1-28).



Scheme 1-28

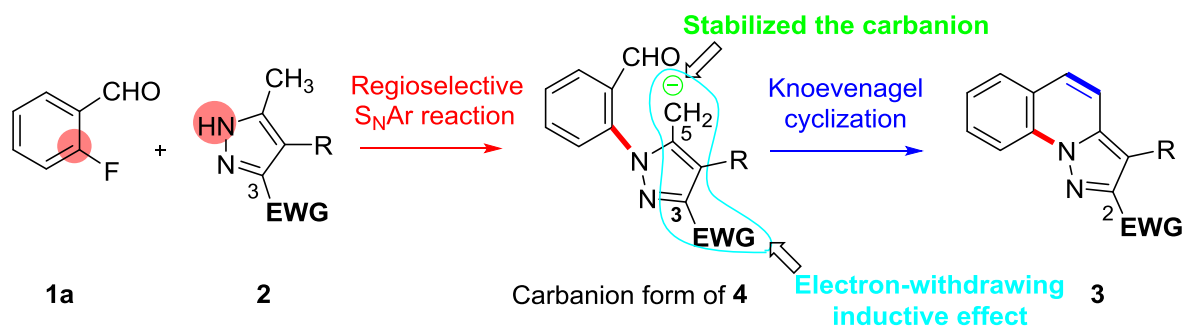
以上、3位にチオメチル基を有する非対称ピラゾール **2** を適用することで、**1a** との位置選択的な $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応が実現し、C 環部 2 位にチオメチル基を有するピラゾロ [1,5-*a*] キノリン **3** の合成に成功した。

これまでの検討では、ピラゾール **2** の 4 位に電子求引性置換基 (EWG: CO_2Et , CN , NO_2 , Br など) を有する基質に限定して、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ /Knoevenagel カスケード反応を検討してきた。それは、これまでに述べたように、上記電子求引性置換基が、ピラゾール **2** から得られる中間体 **4** の 5 位メチル基上に発生する微量カルボアニオンを電子求引性共鳴効果または電子求引性誘起効果により安定化させることで、分子内 Knoevenagel 反応を誘起させていると考えたためである (Scheme 1-29)。



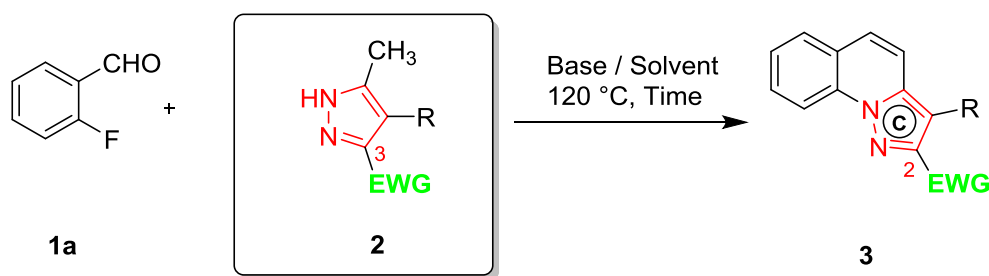
Scheme 1-29

したがって、中間体 **4** の 5 位メチル基上に発生する微量カルボアニオンは電子求引性誘起効果をもつ電子求引性置換基 (EWG) でも安定化できることから、中間体 **4** の 4 位に電子求引性置換基を配置させる代わりに、3 位に電子求引性誘起効果をもつ電子求引性置換基を配置させることで、5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化できるのではないかと考えた (Scheme 1-30)。なお、3 位に電子求引性置換基を有する中間体 **4** は、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 3 位に電子求引性置換基を有するピラゾール **2** による位置選択的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応が実現できれば、合成可能であると考えている (Scheme 1-30)。



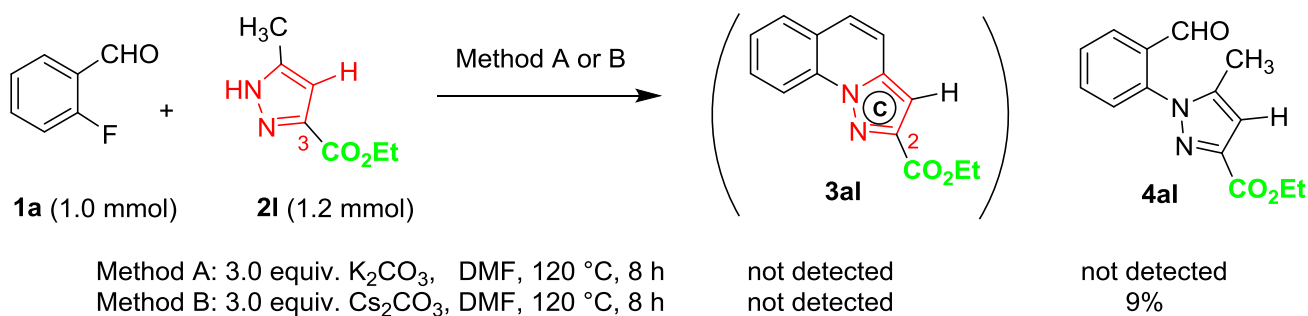
Scheme 1-30

そこで、上記の仮説をもとにピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の C 環部 2 位に電子求引性置換基を有する類縁体の合成を目的として、3 位に電子求引性置換基を有する非対称ピラゾール **2** を用いた S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を行うことを考えた (Scheme 1-31)。



Scheme 1-31

はじめに、3 位にカルボエトキシ基を有する非対称性ピラゾール **2I** を用いて、反応を検討した (Scheme 1-32)。



Scheme 1-32

まず、炭酸カリウムを用いる条件（Method A；炭酸カリウム/DMF/120 °C）を適用して反応を試みたが、望む **3al** を得ることはできなかった。続いて、塩基性が向上した炭酸セシウムを用いた条件（Method B；炭酸セシウム/DMF/120 °C）を適用して再度反応を試みたが、やはり目的とする **3al** を得ることはできなかった。ただし、本条件（Method B）下では、中間体 **4al** を低収率（9%）ではあるが得ることに成功した。なお、中間体 **4al** については各種スペクトル解析に加え、X 線構造解析によりその構造を決定した（Figure 1-8）

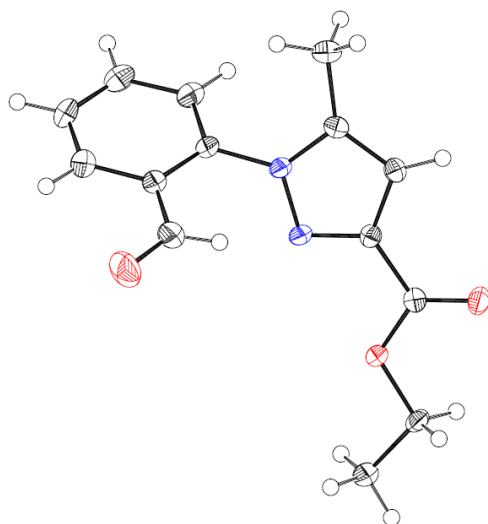
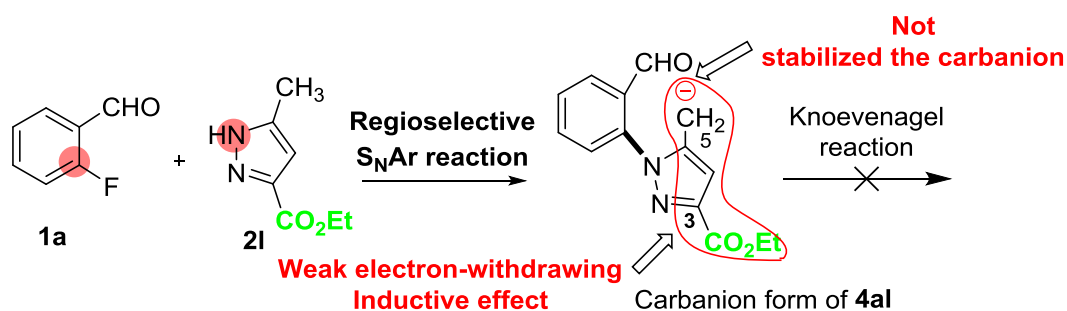


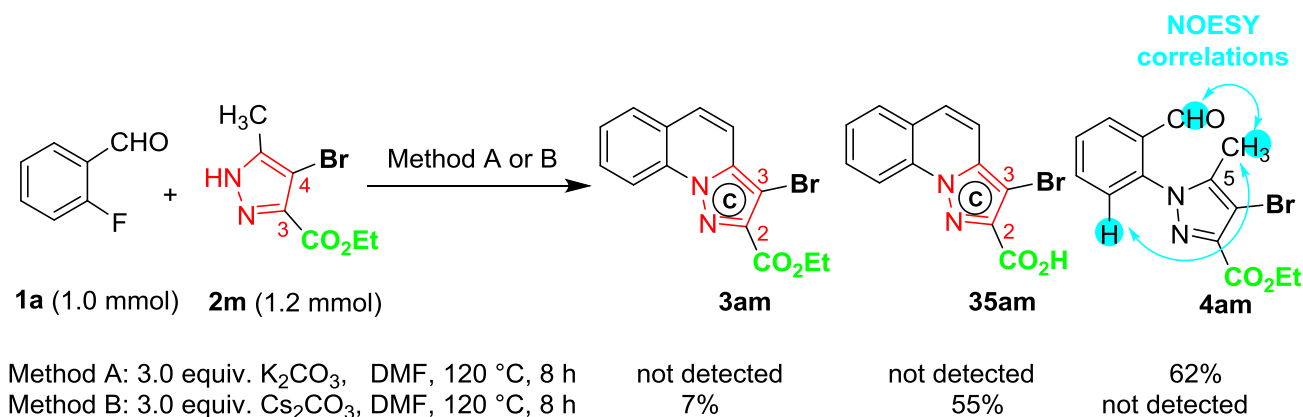
Figure 1-8

中間体 **4al** が得られたことから、非対称ピラゾール **2l** と 2-フルオロベンズアルデヒド（**1a**）における位置選択的 S_NAr 反応の進行を確認できた。しかし、残念なことに中間体 **4al** は分子内 Knoevenagel 反応が進行しない基質であることも同時に明らかになった。中間体 **4al** の分子内 Knoevenagel 反応が進行しない理由は、3 位カルボエトキシ基の電子求引性誘起効果が 5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンにまで及ばないために、そのカルボアニオンを安定化できなかったためであると考えている（Scheme 1-33）。



Scheme 1-33

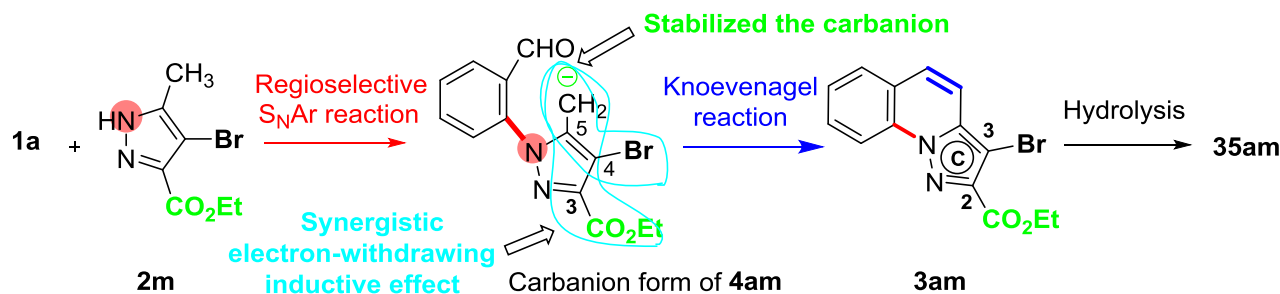
一方、3 位にカルボエトキシ基と 4 位にブロモ基をそれぞれ有する非対称ピラゾール **2m** を用いて、炭酸カリウムを用いる条件 (Method A; 炭酸カリウム/DMF/120 °C) 下で反応を試みたところ、非対称ピラゾール **2l** を用いた場合 (Scheme 1-32) と同様に目的とするピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3am** を得ることができなかった。その代わりに、位置選択的 S_NAr 反応のみが進行した中間体 **4am** を比較的良好な収率 (62%) で得た (Scheme 1-34, Method A)。なお、中間体 **4am** は NOESY 解析により、5 位メチル基上プロトンがホルミル基上プロトンおよび近接するベンゼン環上のプロトンと相関していることを確認できたことからその構造を決定した (Scheme 1-34)。次に、塩基を炭酸カリウムからより塩基性の高い炭酸セシウムに替えた条件 (Method B; 炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用して再度反応を試みたところ、目的とするピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3am** を低収率 (7%) ながら得ることに成功した。なお、本反応において主成績体であったのは、**3am** のカルボエトキシ基が加水分解されたカルボン酸 **35am** (収率 55%) であった (Scheme 1-34, Method B)。



Scheme 1-34

3 位にカルボエトキシ基と 4 位にブロモ基をそれぞれ有する非対称ピラゾール **2m** を用いたことで、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3am** およびその加水分解物 **35am** が得られたことは、以下に考察できる。非対称ピラゾール **2m** より得られた中間体 **4am** は、3 位にカルボエトキシ基と 4 位にブロモ基と二つの電子求引性基を有している。そのため、それぞれの電子求引性基による相乗性の電子求引性誘起効果により、5 位のメチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化することができ、Knoevenagel 反応を進行させることができたと考えている (Scheme 1-35)。ただし、主成績体が **3am** のカルボエトキシ基が加水分解されたカルボン酸 **35am** であったことは、得られた **3am** のカルボエトキシ基が立体的に空いているピラゾロ[1,5-*a*]キノリン C 環 2 位に位置しているためと、隣接位のブロモ基の電子求引性誘起効果によりカルボエトキシ基のカルボニル部分の求電子性が向上したためであると考えている。この二つの要因から、**3am** のカルボエトキシ基が反応系中の水分子に由来する水酸化物イオンによって容易に加

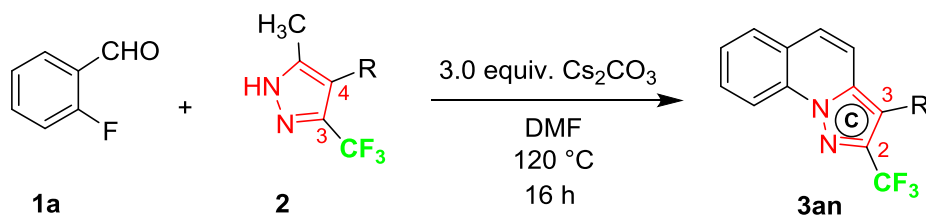
水分解されてカルボン酸 **35am** が主成績体として得られたものと考えている (Scheme 1-35) .



Scheme 1-35

次に、カルボエトキシ基よりも強力な電子求引性誘起効果を有するトリフルオロメチル基を3位に導入した非対称性ピラゾール **2** を用いて **1a** との反応を検討することとした (Table 1-10) .

Table 1-10



Entry ^a	Pyrazole		Product		Yield (%) ^b
	2	R	3	R	
1	2n	H	3an	H	49 ^c , 71 ^d , 62 ^e
2	2o	Br	3ao	Br	91 ^f

^a 上記の反応では、**1a** (1.0 mmol)、**2** (1.2 mmol)、炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した。 ^b 単離収率。 ^c**3an** とともに中間体 **4an** (Figure 1-9) を収率 31% で得た。 ^d 日間反応させた。

^e マイクロウェーブ発生装置を使用し、反応温度 200 °C 下 45 分間撹拌した。 ^f 8 時間反応させた。

はじめに、非対称性ピラゾール **2n** を用い、炭酸セシウムを用いる条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下で 16 時間反応を試みたところ、望む C 環部 2 位にトリフルオロメチル基を有する **3an** が 49% の収率で得られたとともに、中間体 **4an** が 31% で得られた (entry 1) . なお、中間体 **4an** は NOESY 解析により、5 位メチル基上プロトンが、ホルミル基上プロトンおよび近接するベンゼン環上のプロトンと相関していることを

確認できたことからその構造を決定した (Figure 1-9) . 中間体 **4an** が得られたことから, 非対称ピラゾール **2n** と 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) における位置選択的 S_NAr 反応の進行を確認できた.

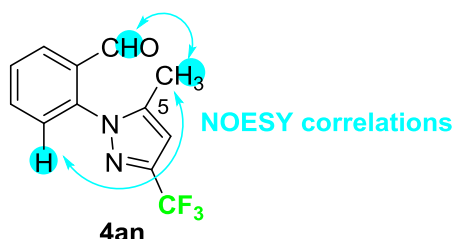
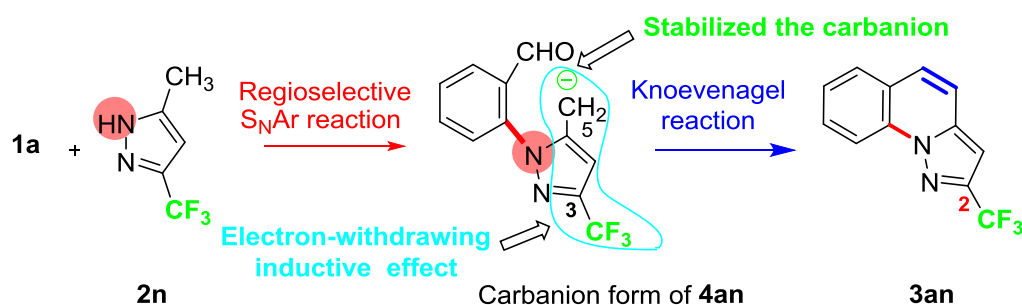


Figure 1-9

そこで, 反応条件を再検討したところ, 反応時間を 4 日間まで延長させた条件やマイクロウェーブ発生装置を用いて反応温度を 200 °C まで昇温させた条件を適用することで, **3an** の収率を改善することができた (entry 1) .

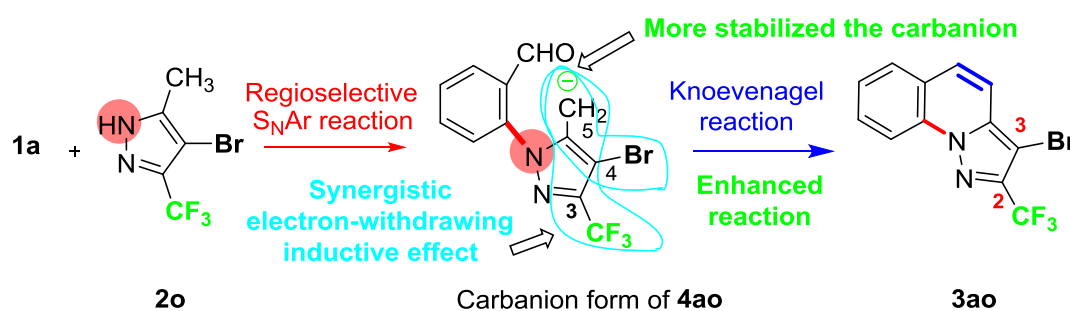
次に, 3 位にトリフルオロメチル基と 4 位にブロモ基をそれぞれ有する非対称性ピラゾール **2o** と **1a** との反応を試みた. 本反応に炭酸セシウムを用いる条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用すると, 8 時間で反応が完結して目的とするピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3ao** を高収率で得ることに成功した (entry 2) .

3 位にトリフルオロメチル基を有するピラゾール **2n** から望むピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3an** が得られた要因は以下に示すとおりである. まず **2n** と **1a** との間で位置選択的 S_NAr 反応が進行して中間体 **4an** が得られる. この得られた中間体 **4an** では, 3 位にトリフルオロメチル基が配置される. このために, 3 位トリフルオロメチル基による強力な電子求引性誘起効果により, 5 位メチル基上に生じる微量カルボアニオンを安定化することができたために Knoevenagel 反応が進行したと考えている (Scheme 1-36) .



Scheme 1-36

ただし、上記のピラゾール **2n** からピラズロ[1,5-*a*]キノリン **3an** を得る反応は、炭酸セシウムを用いる通常の条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）下では、反応完結までに 4 日間の反応時間を要していた（entry 1）．ところが、ピラゾール **2n** の 4 位にさらにブロモ基を有する非対称ピラゾール **2o** を用いた反応では、同条件下にてわずか 8 時間で反応が完結し、かつ 91% と高収率で **3ao** を得ることに成功している（entry 2）．これは、先の 3 位にカルボエトキシ基および 4 位にブロモ基をそれぞれ有する非対称性ピラゾール **2m** を用いた反応の場合（Scheme 1-35）と同様に考察できる．すなわち、**2o** と **1a** との位置選択的 S_NAr 反応により得られる中間体 **4ao** は 3 位にトリフルオロメチル基と 4 位にブロモ基の電子求引性置換基がそれぞれ配置される．中間体 **4ao** 上に配置されたこれら電子求引性基による相乗性の電子求引性誘起効果により、5 位のメチル基上に生じる微量カルボアニオンがより安定化されることで分子内 Knoevenagel 反応が促進して、目的の **3ao** を高収率かつ比較的短時間で得ることができたものと考えている（Scheme 1-37）．



Scheme 1-37

以上、本節では、ピラズロ[1,5-*a*]キノリン骨格の C 環部分 2 位にチオメチル基、カルボエトキシ基やトリフルオロメチル基と、C 環部分 3 位にカルボエトキシ基、シアノ基、ニトロ基やブロモ基などの新たな置換基を有する類縁体の合成に成功した（Figure 1-10）．

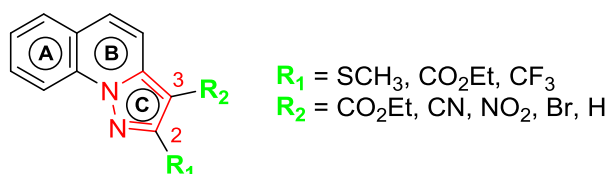


Figure 1-10

1-7 ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aj** の 2 位チオメチル基を利用した誘導化検討

創薬化学ではハイスループットスクリーニングやヴァーチャルスクリーニングなどの手法により、まずヒット化合物が見出されたのちにその化合物周辺の誘導体合成を行い、ヒット化合物よりも生物活性を高め、さらに物性を改善したリード化合物を創製する。さらに、得られたリード化合物から微細な構造修飾を伴う最適化検討により、種々の誘導体が合成されて安全性を高めた臨床開発化合物の創製に至る一連の創薬プロセスがある。このことを鑑みると、ヒット化合物が得られたとしてもその化合物を起点とした誘導体合成が行えなければ、その後の検討が行えず、最終目標である臨床開発化合物の創製は不可能であることを意味する。このように、創薬プロセスにおいて誘導体合成は非常に重要な位置を占めている。

本節では、これまで述べてきた S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用して得られた **3aj** のチオメチル基に着目し (Figure 1-11), その官能基を足掛かりとした誘導化検討を行った。

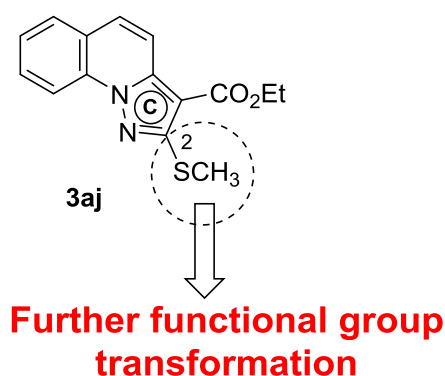
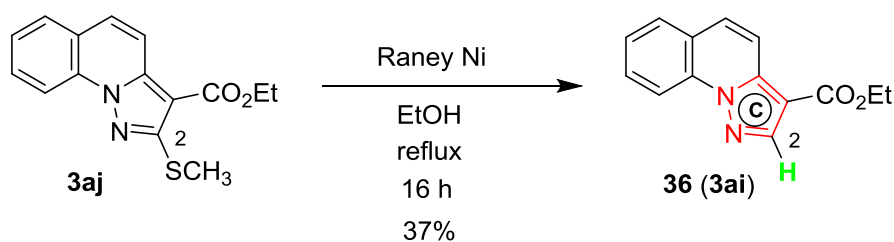


Figure 1-11

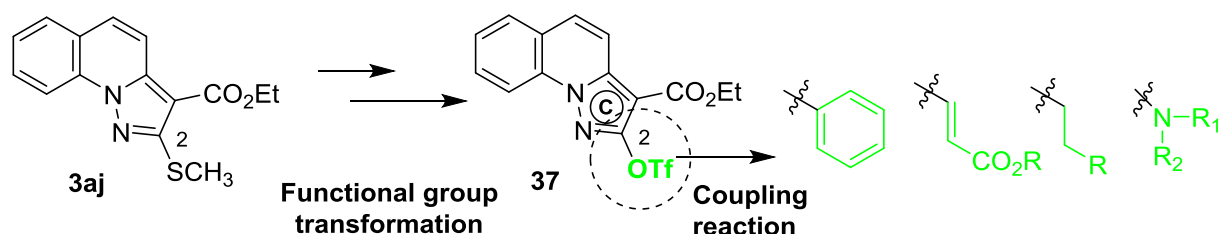
はじめに、C 環部 2 位に置換基を有さないピラゾロ[1,5-*a*]キノリン誘導体 **36** への誘導を行う目的で、ラネーニッケルを用いたチオメチル基の脱硫反応⁴¹⁾を行った (Scheme 1-38)。



Scheme 1-38

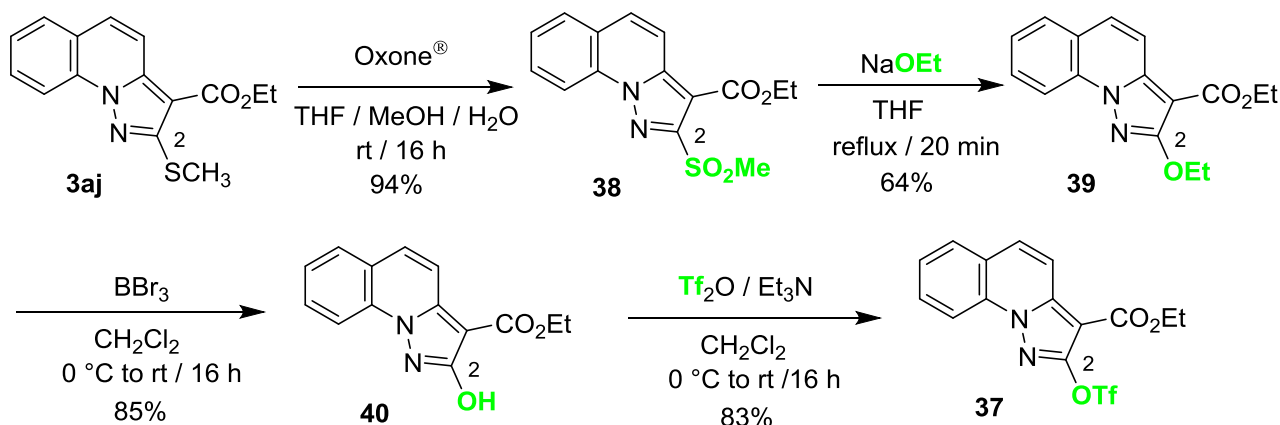
ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aj** に対して過剰量のラネーニッケル存在下エタノールを溶媒とする加熱還流条件に付したところ、C 環部 2 位に置換基を有さないピラゾロ[1,5-*a*]キノリン誘導体 **36** を 37% の収率で得ることに成功した (Scheme 1-38) . なお、得られた **36** は第六節、第二項の Scheme 1-24 で得られたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ai** と機器データが一致した.

次に、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aj** の C 環部 2 位のチオメチル基を足掛かりとした官能基変換とクロスカップリング反応を利用して、C 環部 2 位に多様な置換基を導入する合成計画を立案した. すなわち、**3aj** のチオメチル基をトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf 基) に官能基変換して得られる鍵中間体 **37** に対して、種々のクロスカップリング反応を適用して置換基導入を行う合成計画である (Scheme 1-39) . 鍵中間体 **37** に対する具体的なクロスカップリング反応として、鈴木-宮浦反応、Heck 反応、根岸反応や Buckwald-Hartwig 反応を想定した.



Scheme 1-39

はじめに、鍵中間体 **37** の合成を以下のように行った (Scheme 1-40) .

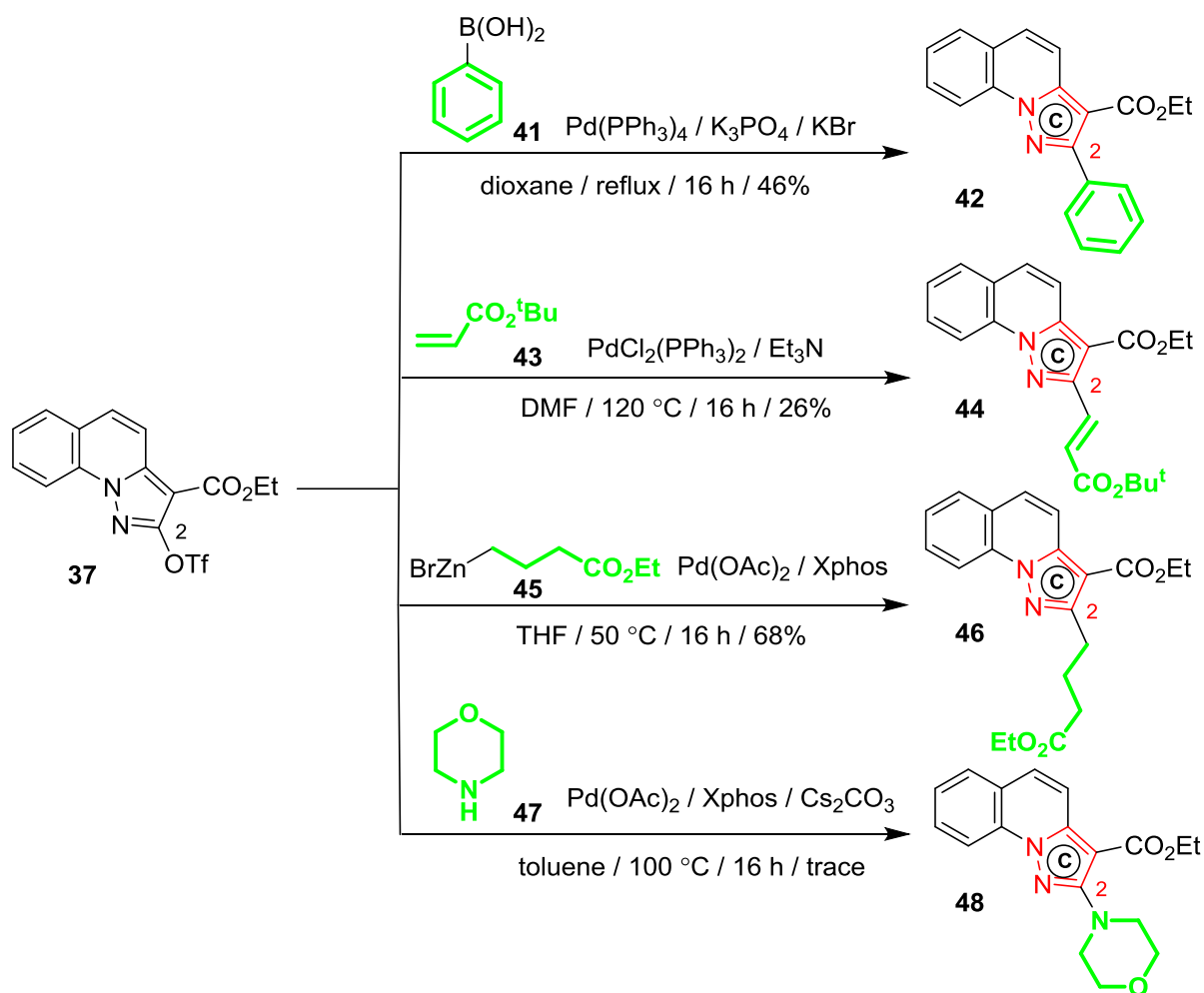


Scheme 1-40

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aj** は Oxone[®]酸化を行うことでメタンスルホニル体 **38** に誘導した. 得られた **38** はナトリウムエトキシドを作用させると 2 位のメタンスルホニル基のイプソ位に対してエトキシドアニオンによる S_NAr 反応が進行し, エトキシ体 **39** が得られた. 得られた **39** は三臭化ホウ素による脱エチル化を行い, ヒドロキシ体 **40** に変換した. 最後に, 得られた **40** のヒドロキシ基に対して無水トリフルオロメタンスルホン酸を作用させることで, 鍵中間体であるトリフルオロメタンスルホニルオキシ体 **37** を得た.

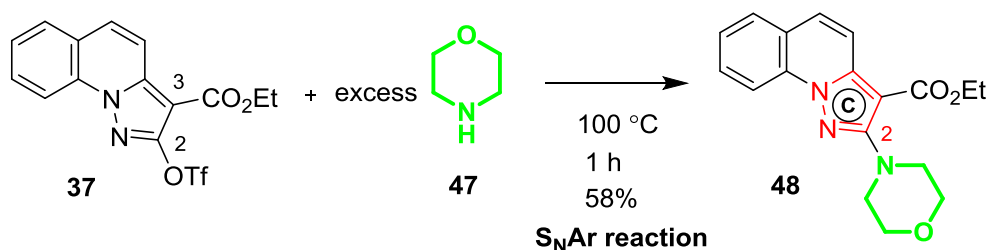
続いて, 得られた鍵中間体 **37** を用いて鈴木-宮浦反応⁴²⁾, Heck 反応⁴²⁾, 根岸反応⁴³⁾および Buchwald-Hartwig 反応⁴⁴⁾を試み, ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の C 環部 2 位に種々の置換基導入検討を行った (Scheme 1-41) .

まず, 鈴木-宮浦反応を用いた誘導体合成については, 触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下で鍵中間体 **37** とフェニルボロン酸 (**41**) をジオキサン溶媒中で加熱還流させると, 収率 46%で望む 2-フェニル誘導体 **42** が得られた. 続いて, Heck 反応を用いた誘導体合成については, 鍵中間体 **37** とアクリル酸 *tert*-ブチル (**43**) をトリエチルアミンと触媒量の PdCl₂(PPh₃)₂ 存在下で DMF 溶媒中 120 °C で反応させると, 収率 26%で C 環部 2 位にアクリロイル基を有する誘導体 **44** が得られた. 根岸反応を用いた誘導体合成については, 鍵中間体 **37** に亜鉛試薬 **45** 存在下, 触媒量の Pd(OAc)₂ および Pd 配位子として Xphos を用いて THF 溶媒中 50 °C で反応させると, 収率 68%で C 環部 2 位にアルキル側鎖を有する誘導体 **46** が得られた. 最後に, Buchwald-Hartwig 反応を用いた誘導体合成については, 鍵中間体 **37** にモルホリン (**47**) および炭酸セシウム存在下, 触媒量の Pd(OAc)₂ および Pd 配位子として Xphos を用いてトルエン溶媒中 100 °C で反応させると, 望む C 環部 2 位にモルホリノ基を有する誘導体 **48** の生成は痕跡量であった.



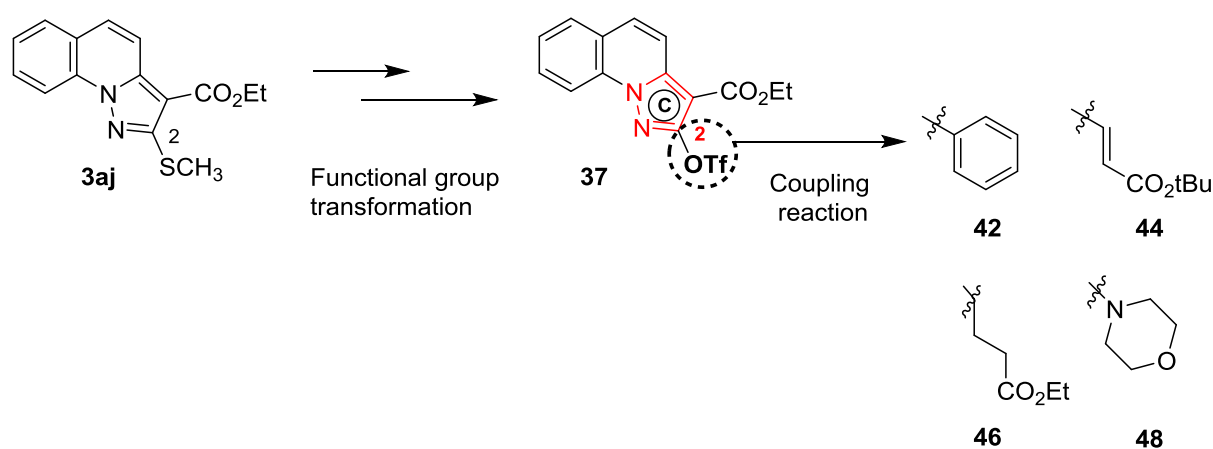
Scheme 1-41

そこで、別法として S_NAr 反応を利用した方法を試みた (Scheme 1-42)。鍵中間体 **37** 中の 3 位に存在するカルボエトキシ基の電子求引性共鳴効果により、2 位トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のイプソ位炭素の電子密度は低下しているものと考えられる。したがって、この部位におけるモルホリン (**47**) の窒素原子による S_NAr 反応の進行が可能であると考えた。以上の考えのもと、鍵中間体 **37** に溶媒量のモルホリン (**47**) を加えて 100 °C にて反応させたところ、収率 58% で望む 2 位にモルホリノ基を有する誘導体 **48** を得ることができた。



Scheme 1-42

以上本節では， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応により得られた **3aj** のチオメチル基を足掛かりとして官能基変換を試み，鍵中間体 **37** に誘導した．この鍵中間体 **37** を共通中間体として種々のクロスカップリング反応を施すことにより，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格 C 環部 2 位にフェニル基，アクリロイル基，アルキル基やモルホリノ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン誘導体の合成に成功した (Scheme 1-43)．本誘導体合成法と第六節までに述べてきた S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を利用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格構築法を組み合わせることで，多彩な置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物の合成が可能となる．本合成法が多様性指向型合成法 (DOS) に深化し，創薬研究に貢献できるものと期待している．



Scheme 1-43

1-8 ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を活用した新規 XO 阻害剤の創製

1-8-1 序論

本節では、前節までに述べてきたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の有用性を示す目的を兼ねて、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物の構造的特徴を生かした生物活性分子の創製を試みた。

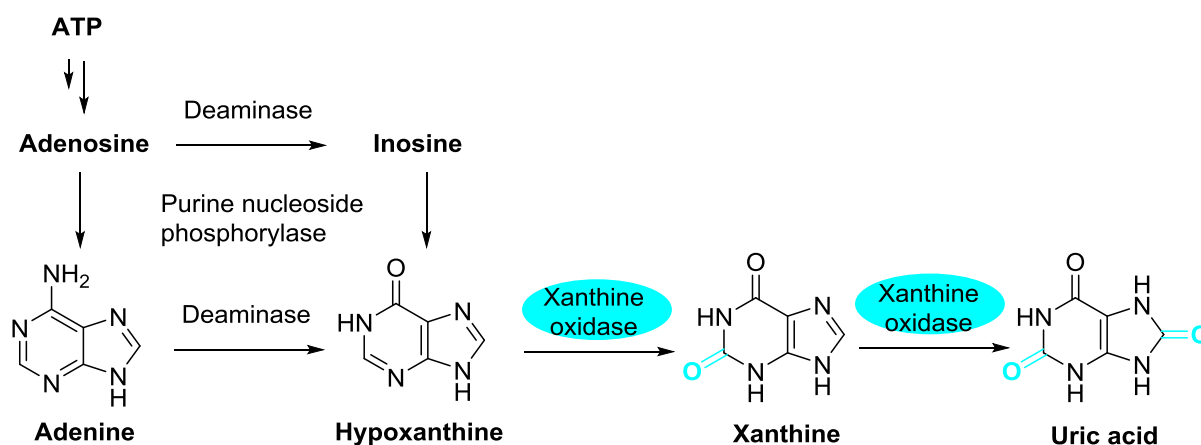
生体内には、平面性の高い化合物を好んで認識するタンパク質が数多く存在している。そのようなタンパク質の制御分子を創製するにあたり、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリンをはじめとした多環式芳香族複素環化合物群が有用であることを序章において述べた。

そこで本節では、平面性化合物を好んで認識するタンパク質としてキサンチンオキシダーゼ (XO) に着目し、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物の構造的特徴のひとつである高い平面性を活用した新規 XO 阻害剤の創製研究を試みたことについて述べる。

まず、具体的な新規 XO 阻害剤の創製研究について述べるまえに、XO および既存の XO 阻害剤について述べる。

キサンチンオキシダーゼ (XO, EC 1.17.3.2) は、基質結合部位にモリブドプテリンを含有するキサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) の一つである⁴⁵⁾。XOR は、細菌から高等植物、ヒトを含む高等動物に至るまで広範囲の生物種が有している酵素である。また、XOR は NAD⁺を電子受容体とする脱水素酵素型のキサンチンデヒドロゲナーゼ (XDH, EC 1.1.1.204) として生体内で合成されて組織中に存在しているが、ヒトをはじめとする哺乳動物だけは分子状酸素を電子受容体とする XO へと容易に活性が変換する⁴⁵⁾。この活性変換は分子内ジスルフィド結合の生成やプロテアーゼによる部分分解により生じる。この活性変換により XDH と XO では、一部のドメイン部分間で構造に変化が生じている。ただし、XDH と XO の基質結合ポケットであるモリブドプテリンドメインについては、ほとんど構造的な差がみられないことが X 線構造解析において確認されている⁴⁶⁾。したがって、XDH と XO の結合ポケットは構造等価性を有している。

ヒトにおいて、XO はプリン代謝系における最後の二段階の反応を触媒してヒポキサンチンの 2 位を水酸化してキサンチンに、さらにキサンチンの 8 位を水酸化して尿酸に代謝する役割を担っている (Scheme 1-44)。



Scheme 1-44

XO の過剰亢進または食事からのプリン体の過剰摂取は血中の尿酸濃度を上昇させ、高尿酸血症を引き起こすことが知られている。その結果、体内に蓄積した尿酸が関節などで結晶化することで痛風と呼ばれる関節炎を誘発する⁴⁷⁾。

高尿酸血症や痛風に対する治療薬には、XO を直接阻害する XO 阻害剤が有望である。したがって種々の XO 阻害剤がこれまでに創製されてきた^{7), 48)}。以下に、代表的な XO 阻害剤の構造を示す (Figure 1-12)。特にその中でも allopurinol⁴⁹⁾, febuxostat⁵⁰⁾ および topiroxostat⁵¹⁾は、医薬品として臨床応用されている。

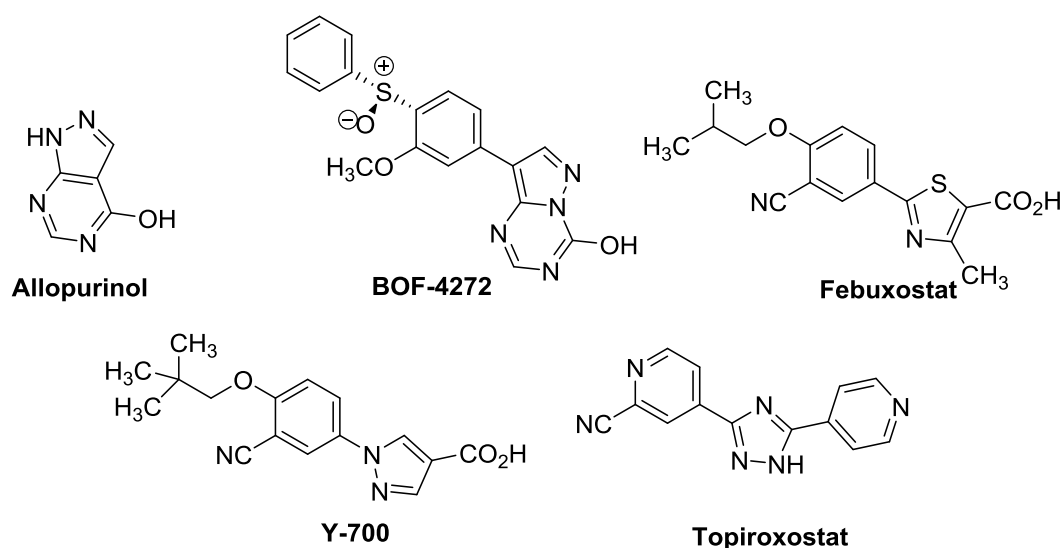


Figure 1-12

上記の医薬品のうち febuxostat については, XDH との複合体の X 線結晶構造が 2003 年に明らかにされている (Figure 1-13)^{50a)}. この X 線結晶構造の解析から, XDH (XO) の結合ポケットは芳香族性アミノ酸残基や疎水性アミノ酸残基に囲まれた狭い空間であることが分かった. その狭い空間の中で, febuxostat 中の 2-フェニルチアゾール骨格のベンゼン環とチアゾール環は互いに共平面に近い活性配座で結合しており, febuxostat が XDH の結合ポケット内の狭い空間でうまく適合していることも明らかにされた. このことから, 分子レベルでも XO が平面性化合物を好んで認識するタンパク質であることが分かる. また, febuxostat の 2-フェニルチアゾール骨格は XDH の結合ポケットに存在する芳香族性アミノ酸残基 (フェニルアラニン) および疎水性アミノ酸残基 (ロイシン) と π - π 相互作用や CH- π 相互作用を形成していることも分かっている. さらに, 2-フェニルチアゾール骨格上に置換しているカルボキシ基, シアノ基やイソブトキシ基は, 近傍のアミノ酸残基とそれぞれイオン結合, 水素結合や疎水性相互作用を形成していることが明らかになっている. なお, Y-700 (Figure 1-12) と XDH 複合体の X 線結晶構造も, febuxostat と XDH 複合体の X 線結晶構造が解かれた後の 2004 年に明らかにされ, Y-700 が febuxostat と同様な結合様式で XDH と結合していることが分かっている⁵²⁾.

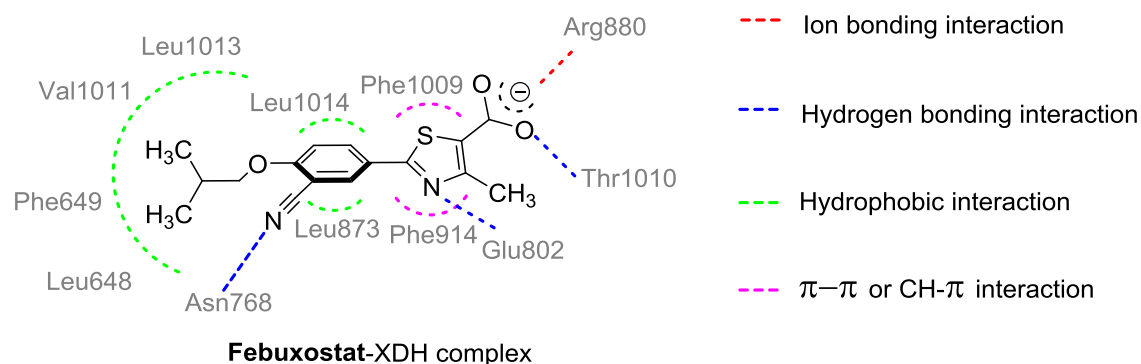


Figure 1-13

以上の知見から, ピラゾロ[1,5-*a*]キノリンの有する π 共役系が延長した平面性の高い多環式芳香族複素環骨格は, 既存 XO 阻害剤 (febuxostat および Y-700) 中のビアリアル骨格が XO と結合した際に取り得る共平面性の活性配座に固定化した構造であると考えられる. したがって, 本骨格は XO 結合ポケットの狭い空間に適合し, さらにその空間に存在する芳香族性アミノ酸残基および疎水性アミノ酸残基と効率よく π - π 相互作用や CH- π 相互作用を形成すると期待できる.

そこで, 次項において, febuxostat および Y-700 の構造情報を活用し, 新規 XO 阻害剤を指向したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** の設計について述べる.

1-8-2 新規 XO 阻害剤を指向したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の設計

先の XDH-febuxostat 複合体 (Figure 1-12)^{50a)} および XDH-Y-700 複合体⁵²⁾ の X 線結晶構造解析情報から, XO 阻害剤が XO と効率よく結合するためには, XO 阻害剤が XO の結合ポケット内の狭い空間に適合し, さらにその空間に存在する芳香族性および疎水性アミノ酸残基と効率よく相互作用することが必要であることが分かっている. このことから, XO 阻害剤中の構造として平面性の高い芳香族性骨格が XO 阻害活性発現に寄与していることは明らかである. さらに, XO 阻害剤 (febuxostat および Y-700) の芳香族性骨格上に置換している種々の官能基は, XO の結合ポケットに存在するアミノ酸残基とイオン結合性相互作用 (febuxostat および Y-700 のカルボキシ基), 水素結合性相互作用 (febuxostat および Y-700 のシアノ基) および疎水性相互作用 (febuxostat のメチル基やイソブトキシ基, Y-700 のネオペントキシ基) を形成していることが分かっている. このことから, febuxostat および Y-700 の分子骨格上に共通して置換している機能性官能基は, 高い XO 阻害活性を発現させるために重要な役割を担っていると理解できる. したがって, 高い XO 阻害活性を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物を創製するにあたり, その骨格上に以上に述べた機能性官能基を導入することは必須であると判断した.

そこで, febuxostat や Y-700 が有している機能性官能基をピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格上に febuxostat または Y-700 と類似した位置 (A 環部 7 位および 8 位と C 環部 2 位および 3 位) に配置させた類縁体 49 を考案し, 設計した (Figure 1-14) .

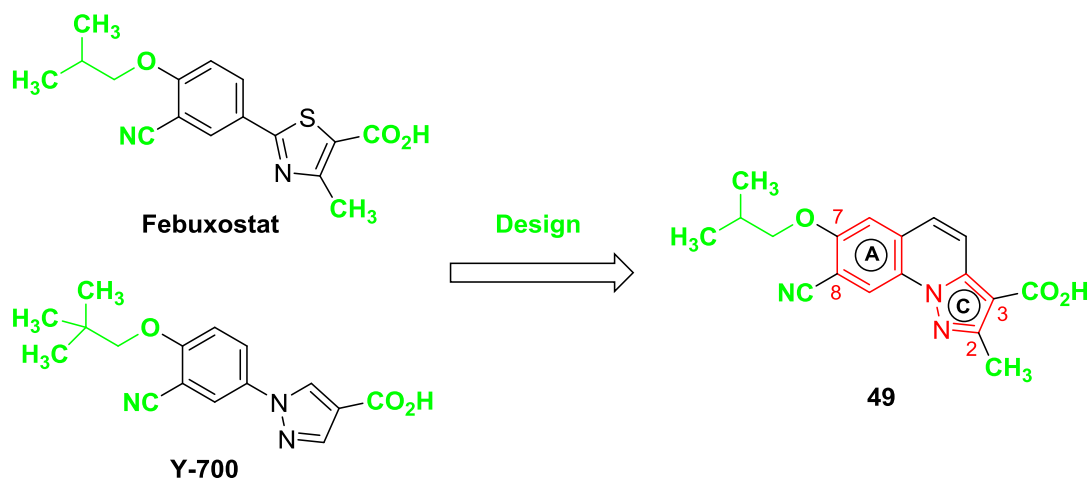
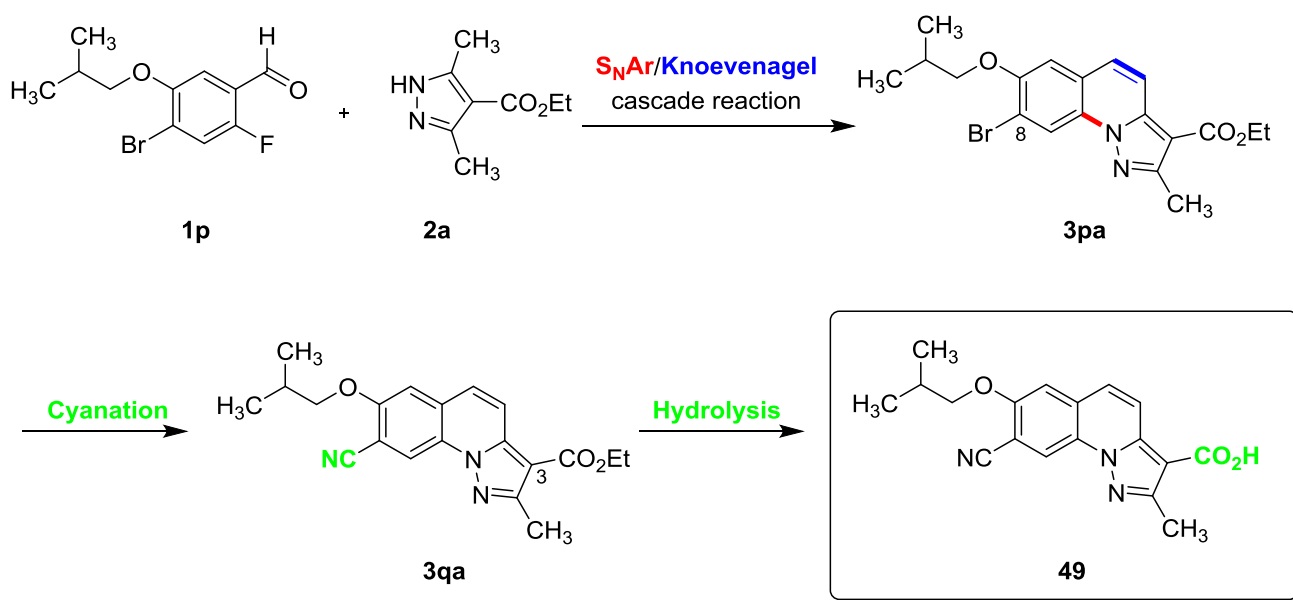


Figure 1-14

次に, 設計した 49 を前節までに確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を活用して合成することを試みた.

1-8-3 ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の合成

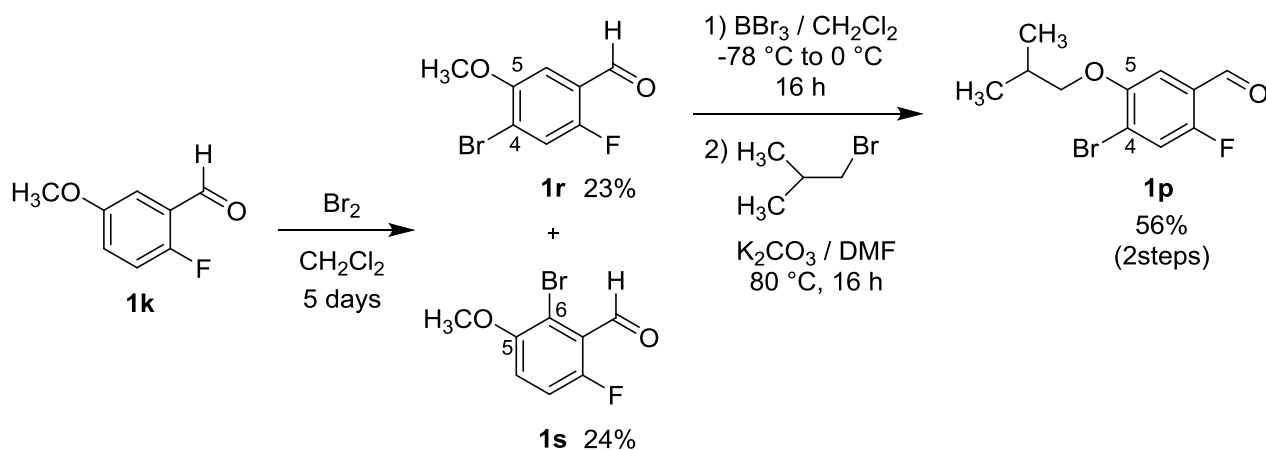
デザインした **49** は前節までに確立した S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用することによって骨格構築が可能と考えた．そこで，本反応を利用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** の合成法を以下のように考案した．（Scheme 1-45）．



Scheme 1-45

まず原料として，2-フルオロベンズアルデヒド **1p** とピラゾール **2a** を用いて S_NAr /Knoevenagel カスケード反応に付すことで骨格構築を行い，ブロモ体 **3pa** を得る．得られた **3pa** の 8 位ブロモ基をシアノ基に変換してシアノ体 **3qa** を得たのち，3 位のカルボエトキシ基を加水分解反応に付すことで，全三工程でピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** を得る合成法である．

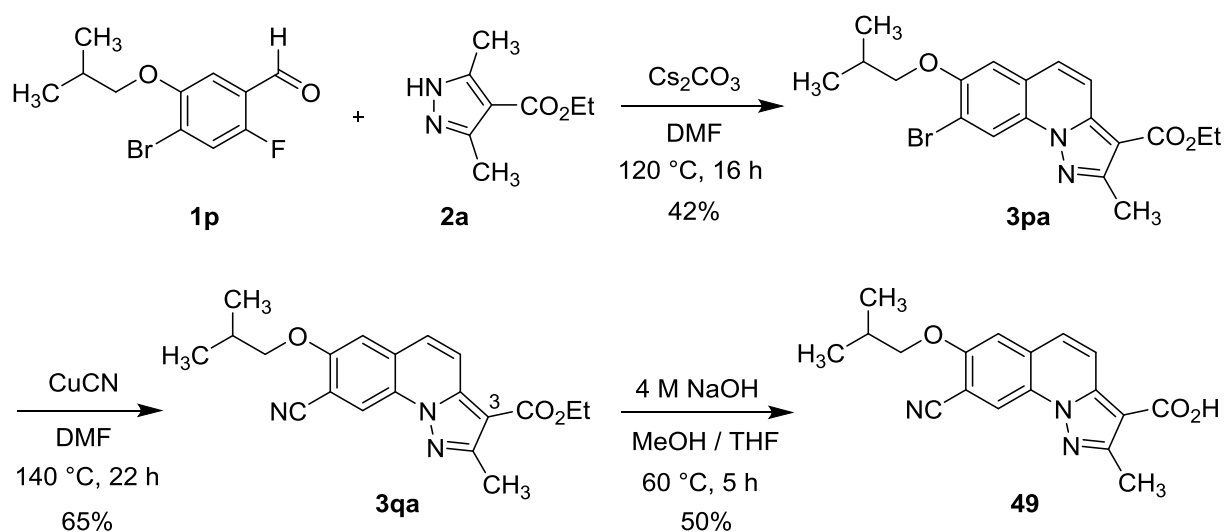
上記の合成法を遂行するために、原料である 2-フルオロベンズアルデヒド **1p** の供給が必要である。そこで、2-フルオロベンズアルデヒド **1p** の合成を行った。以下にその合成法を示す (Scheme 1-46)。



Scheme 1-46

市販の 2-フルオロベンズアルデヒド **1k** を 5 日間ブロモ化反応に付すことで、2-フルオロベンズアルデヒド **1r** およびその位置異性体 **1s** を混合物として得た。この混合物 **1r** および **1s** はカラムクロマトグラフィーにて容易に分離することができ、望むブロモ体 **1r** を 23% で得た。得られた **1r** に対して、三臭化ホウ素による 5 位メトキシ基の脱メチル化を行ったのち、生成したフェノール性水酸基に対して、1-ブロモ-2-メチルプロパンを用いたアルキル化反応に付すことで、目的とする 2-フルオロベンズアルデヒド **1p** を二段階収率 56% で得ることに成功した。

原料である 2-フルオロベンズアルデヒド **1p** を得ることができたため、次にピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** の合成を試みた (Scheme 1-47) .



Scheme 1-47

2-フルオロベンズアルデヒド **1p** とピラゾール **2a** を用いて、炭酸セシウム/DMF/120 °C の反応条件下 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ /Knoevenagel カスケード反応に付したところ、ブロモ体 **3pa** を 42% の収率で得た．ブロモ体 **3pa** に対して、シアン化銅を用いた Rosenmund-Braun 反応⁵³⁾に付すことで、シアノ体 **3qa** を収率 65% で得た．最後に、得られたシアノ体 **3qa** の 3 位カルボエトキシ基を加水分解反応に付すことで、目的とするピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** を 50% の収率で得ることに成功した．

以上、前節までに確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を駆使することで、原料 **1p** と **2a** からわずか 3 工程でピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** の合成に成功した．そこで、次項において、得られた **49** および周辺化合物の XO 阻害活性評価を行った．

1-8-4 ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の XO 阻害活性評価

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の XO 阻害活性評価を行うに際し、XO 阻害活性評価試験法について述べる。ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の XO 阻害活性の評価に用いた *in vitro* XO 阻害活性評価方法については、Song らおよび Sun らによって確立されたアッセイ法⁵⁴⁾を一部改変して行った。陽性対照薬としては、allopurinol と febuxostat を用いた。

上記アッセイ法を用いて、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 の XO 阻害活性評価を試みたところ、49 の IC₅₀ 値は 0.036 μM と高い XO 阻害活性を示すことが分かった (Figure 1-15)。その際に、陽性対照薬である allopurinol および febuxostat の IC₅₀ 値は、それぞれ 3.2 μM と 0.015 μM であった。なお、49 のカルボキシ基がカルボエトキシ基である 3qa は 10 μM の濃度においても XO 阻害活性を示さなかった。これと同様の結果が、Y-700 周辺化合物の構造活性相関研究でも得られており^{48b)}、XO 阻害剤中のカルボキシ基が XO 阻害活性発現に必須な官能基であることを再確認できた。

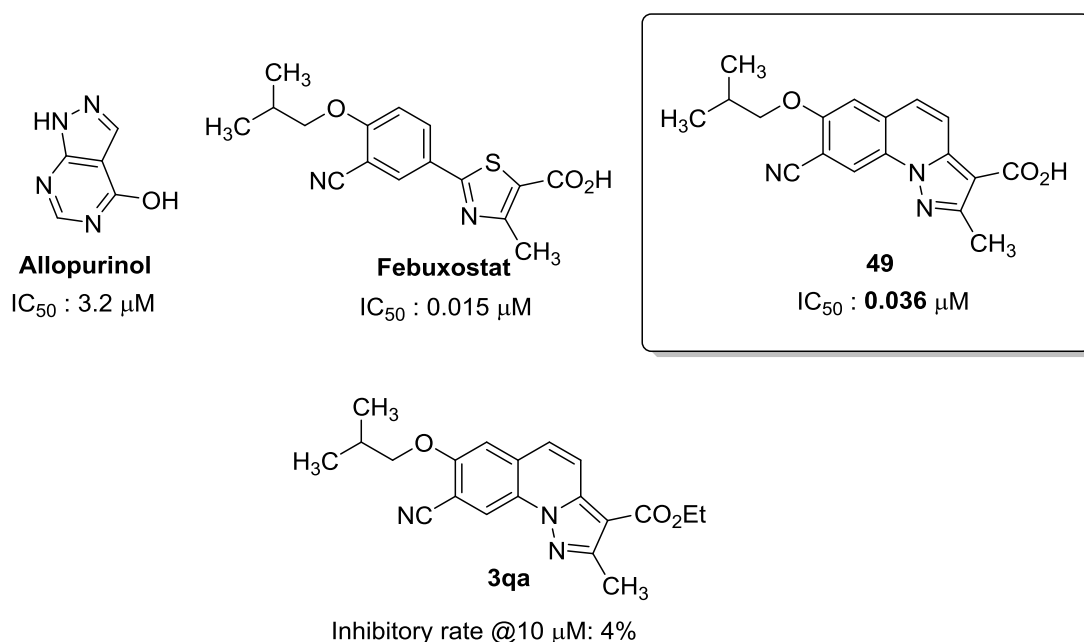


Figure 1-15

以上の結果から、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン 49 は allopurinol と比較して 90 倍も強力な XO 阻害活性を有し、かつ febuxostat に匹敵する高活性な XO 阻害活性を有していることが明らかとなった。このことは、仮説の通りに平面性の高いピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格が XO の結合ポケット内の狭い空間に効果的に適合し、さらにその近傍の芳香族性アミノ酸残基および疎水性アミノ酸残基と効率よく π - π 相互作用や CH- π 相互作用を形成できたと考えている。さらに、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格上に導入

したカルボキシ基，シアノ基やイソブトキシ基の官能基も結合ポケットに存在する種々のアミノ酸残基とイオン結合性相互作用，水素結合性相互作用および疎水性相互作用の形成に寄与しているものと推定できた．

本節では，前節までに確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の有用性を示す目的で，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の高い平面性を活用した新規XO阻害剤の創製研究を行った．既存のXO阻害剤の構造情報から得られた知見をもとに，本骨格上に機能性官能基を適切に配置したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体**49**を設計し，確立した効率的合成法を駆使することで，高活性な新規XO阻害剤**49**の創製に成功した．以上の研究により，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の有用性を示すことができたとともに，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格が生物活性分子を創製するにあたり，有用な骨格であることを示す一例を提示することもできた（Figure 1-16）．

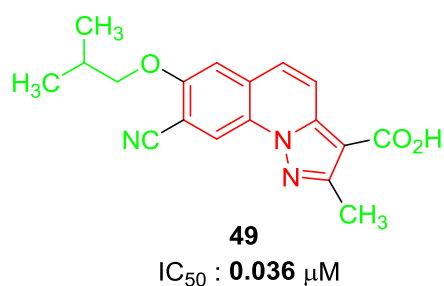
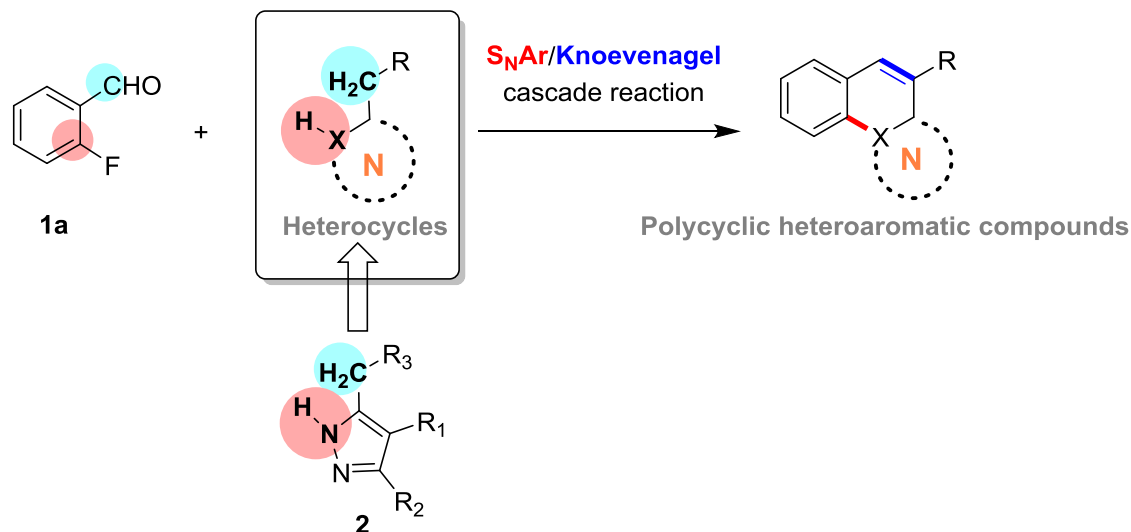


Figure 1-16

第二章 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用した 多環式芳香族複素環化合物群の効率的合成法の開発とその応用研究

2-1 序論

第一章において、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用することにより多置換ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発に成功した。この S_NAr /Knoevenagel カスケード反応は古典的な二つの反応の組み合わせではあるものの、分子の構造特性をうまく活用することで、進歩性の面を飛躍的に向上させることができた^{25a), 55)}。さらに本反応の方法論は、類似の反応機構で進行する反応基質の特性を見極めることでピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の合成のみに留まらず、創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物群の簡便かつ効率的な合成法に応用できると考えた。すなわち、本カスケード反応に適応している基質であるピラゾール **2** と同様に、それぞれ求核性を示すヘテロ原子（赤枠）と微量カルボアニオンを生成可能なメチル基またはメチレン基（青枠）を有する複素環化合物を 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との反応に用いることで、種々の多環式芳香族複素環化合物の合成に応用できるのではないかという考えである (Scheme 2-1)。



Scheme 2-1

そこで、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応に適用可能な具体的な基質として、以下に示す複素環化合物を考えた (Figure 2-1)。

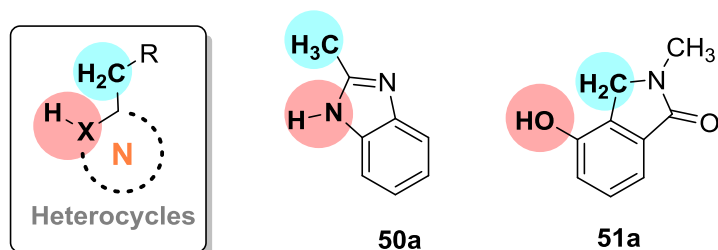


Figure 2-1

基質として選択した 2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) および 4-ヒドロキシソインドリノン **51a** は、その分子中に本反応に適応している基質であるピラゾール **2a** と同様に、二つの反応性が制御された求核部位をそれぞれ有していると考えている。すなわち、**50a** および **51a** 共に分子間 S_NAr 反応と分子内 Knoevenagel 反応のそれぞれの反応に対して、求核性を示すヘテロ原子 (赤枠) とメチル基またはメチレン基 (青枠) を有し、これら求核部位が第一章で述べたピラゾール **2a** の求核部位と同様の反応性を示すと考えたためである (Figure 2-2)。

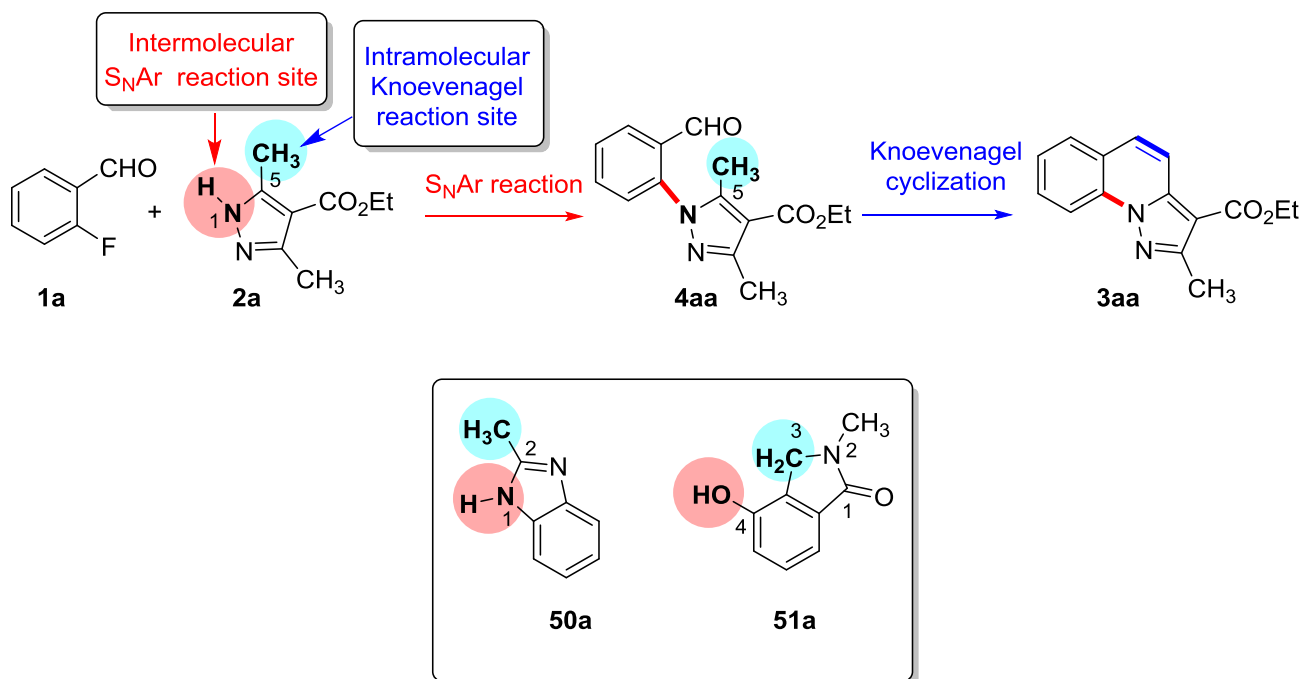
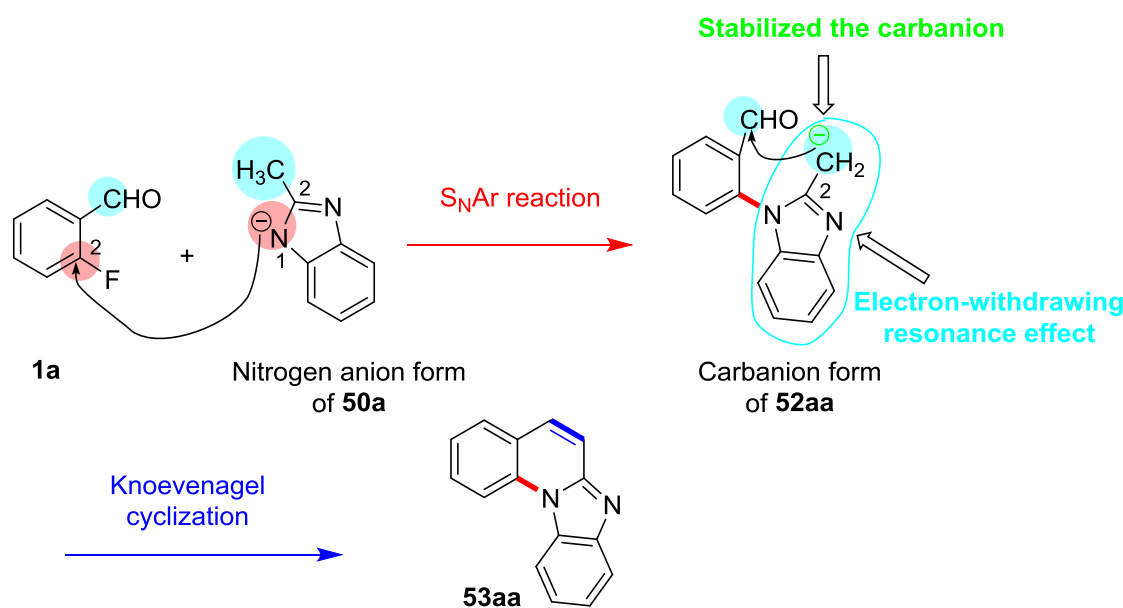


Figure 2-2

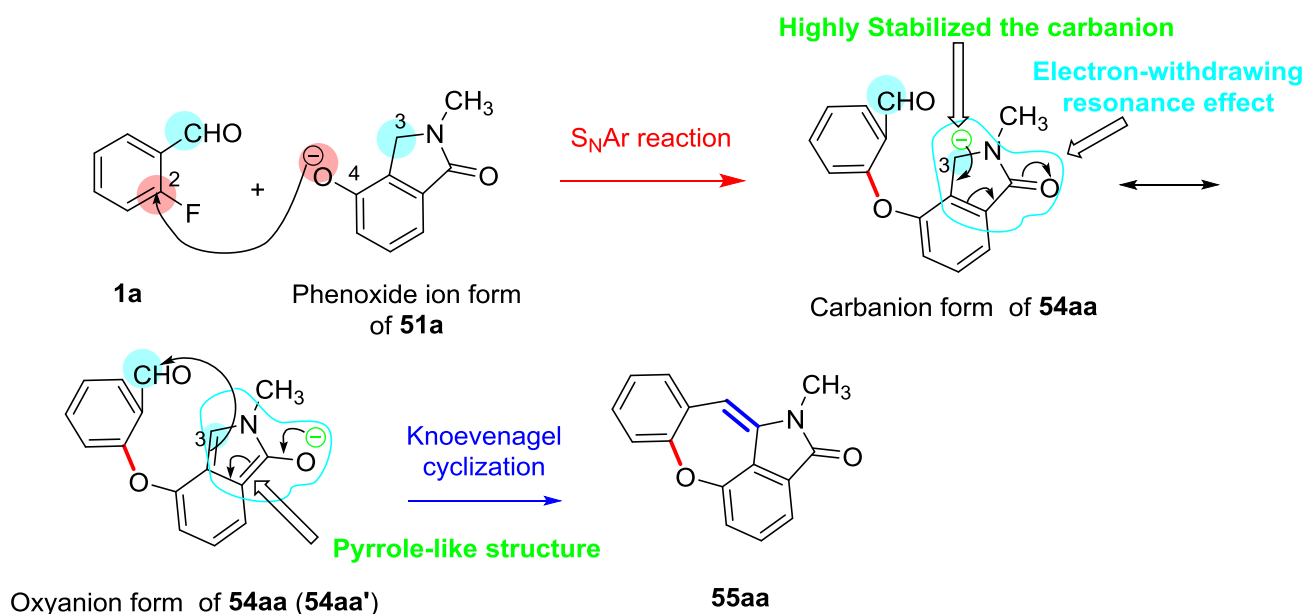
以下に、2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) および 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** が、本カスケード反応に適応可能な基質である詳細な考えを述べる。

まずベンズイミダゾール **50a** の場合では、ベンズイミダゾール 1 位窒素上プロトン (約 $pK_a = 16.4$) は、ピラゾール **2a** の 1 位窒素上プロトン (約 $pK_a = 19.8$) より低い pK_a 値を示している²⁷⁾。そのために **50a** の 1 位窒素上プロトンは、**2a** と同様に塩基による脱プロトン化を受けることが可能であると考えた。したがって **50a** では、**2a** と同様に 1 位窒素アニオンが生成することで 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との S_NAr 反応が進行して中間体 **52aa** を得ることができると考えた。さらに得られた **52aa** 中の 2 位メチル基上プロトンは、塩基により脱プロトン化されて微量カルボアニオンが生じ、その微量カルボアニオンは電子欠乏性芳香族複素環のベンズイミダゾール環による電子求引性共鳴効果により安定化されるものと考えた。以上のことから、安定化された微量カルボアニオンが関与する Knoevenagel 反応は円滑に進行すると期待できることから、ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン (**53aa**) を得ることが可能であると考えた (Scheme 2-2)。



Scheme 2-2

一方、4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** の場合では、**51a** の 4 位フェノール性水酸基上プロトン（約 $pK_a = 18.0$ ）は、ピラゾール **2a**（約 $pK_a = 19.8$ ）やベンズイミダゾール **50a**（約 $pK_a = 16.4$ ）の 1 位窒素上プロトンの中間の酸性度を示すことが分かっている²⁷⁾。したがって、**51a** の 4 位フェノール性水酸基もこれまでと同様に塩基による脱プロトン化を受けることが可能であり、求核力の高いフェノキシドを生成することができると考えた。そのフェノキシドは、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との S_NAr 反応を誘起することが可能であり中間体 **54aa** を得ることができるものと考えた。さらに、中間体 **54aa** 中の 3 位メチレン上プロトンが塩基により脱プロトン化されて得られる微量カルボアニオンは、共役位に存在する 5 員環ラクタムの電子求引性共鳴効果により、安定化されることが期待できる。さらに、この 3 位メチレン上に微量カルボアニオンが生じた構造は 5 員環ラクタム部分が芳香族性を示すピロール様構造を示すオキシアニオン体 **54aa'** の共鳴構造も形成することができる⁵⁶⁾。したがって、**54aa** の 3 位に生じる微量カルボアニオンは極端に安定化されているものと推測した。以上のことから、安定化された微量カルボアニオンが関与する Knoevenagel 反応は円滑に進むことが期待できるため、ジベンゾオキセピンラクタム **55aa** を得ることができると考えた (Scheme 2-3)。



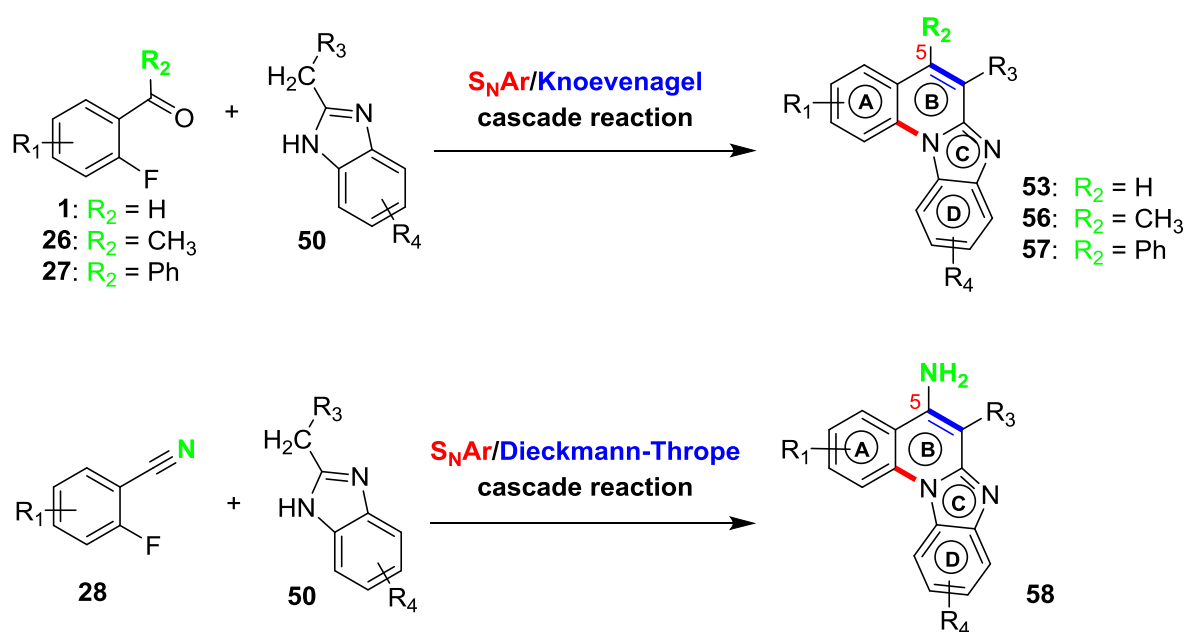
Scheme 2-3

本カスケード反応に 2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) や 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** の基質を適応することができれば、創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物であるベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン (**53aa**) やジベンゾオキセピンラクタム **55aa** を得ることができる。ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン (**53aa**) は、細胞増殖抑制作用を有しており、がんを標的とする創薬研究を展開する上で有望な化合物であ

る^{57a)}。一方、ジベンゾオキセピンラクタム **55aa** は、その類縁体に天然物の aystoyagonine⁵⁸⁾や細胞増殖抑制作用を有する合成化合物 arystocularine⁵⁹⁾が存在する。したがって、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類やジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法が開発できれば、さらなる生物活性化合物の創製が期待できる。

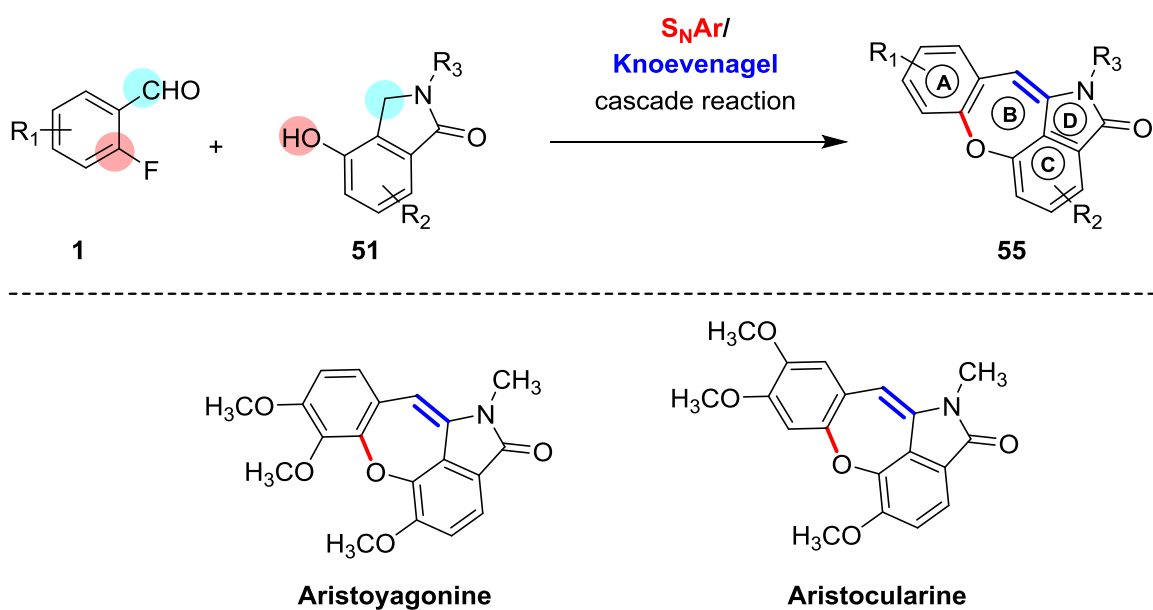
以上の考えのもと、第二章では、以下に示す研究を行った。

第二節では、種々の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** およびベンズイミダゾール **50** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討し、種々の置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体 **53** の合成を行った。さらに、反応基質を 2-フルオロアセトフェノン **26**, 2-フルオロベンゾフェノン **27** および 2-フルオロベンズニトリル **28** に替えてカスケード反応を試みることで、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 5 位に置換基を有する類縁体の合成にまで展開し、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の効率的合成法の確立を試みた (Scheme 2-4)。



Scheme 2-4

第三節では、2-フルオロベンズアルデヒド **1** とイソインドリノン **51** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討することで、ジベンゾオキセピンラクタム **55** の効率的合成法の開発を行った。さらには、開発した合成法を活用して天然物である aristoyagonine および細胞増殖抑制作用を有する aristocularine の全合成を達成した (Scheme 2-5)。



Scheme 2-5

2-2 ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発

2-2-1 序論

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン (**53aa**) は、創薬研究で広範に利用されているベンズイミダゾールとキノリンが縮環した四環式多環式芳香族複素環構造を呈している (Figure 2-3)。このことから、**53aa**はベンズイミダゾールおよびキノリンの複素環特性を併せ持つ骨格である。さらに**53aa**は、序章で述べた多環式芳香族複素環化合物としての特性も併せ持つことから、生物活性物質を創製する上で有用な化合物のひとつとして期待できる。

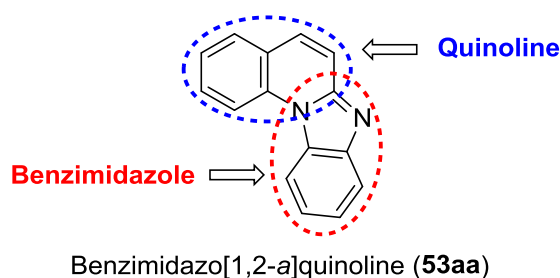
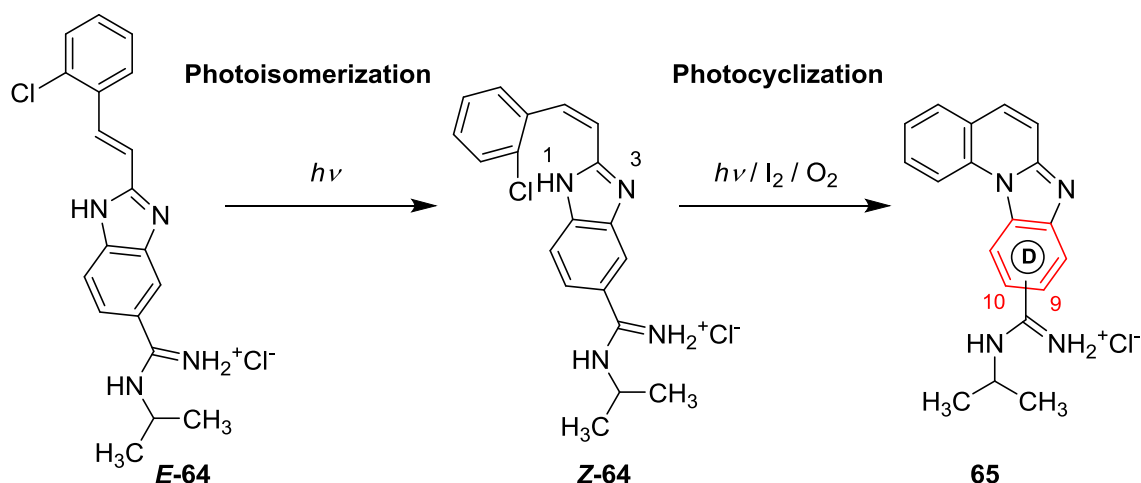


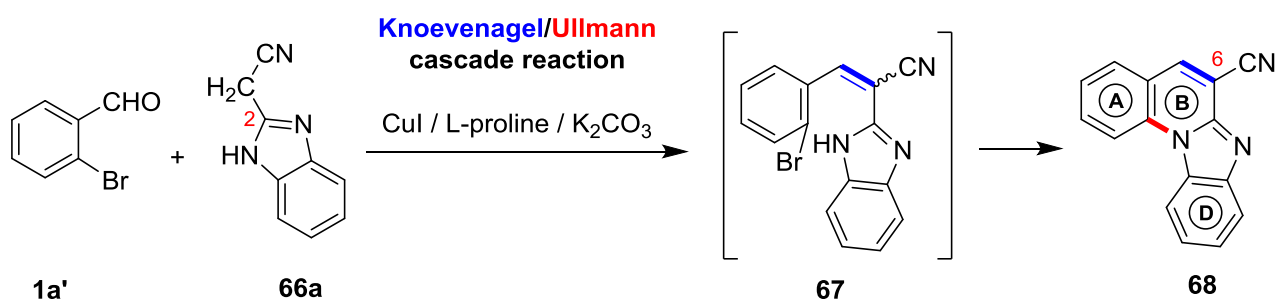
Figure 2-3

既にベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン (**53aa**) は、そのもの自体に乳がん由来のがん細胞種 (MCF-7) に対して、細胞増殖抑制作用を有していることが確認されている (Figure 2-4)^{57a)}。さらに、**53aa**にジヒドロイミダズリル基やピペリジノ基などの置換基を導入して**59**^{57a), 57b)}および**60**^{57d)}に誘導すると、細胞増殖抑制作用の増強が認められている (Figure 2-4)。また、**53aa**の10位にシアノ基を導入して**61**^{57a)}に誘導すると、MCF-7に対しては弱い細胞増殖抑制作用を示すに留まるが、子宮頸がん由来のがん細胞種 (HeLa) に対してはIC₅₀値が0.05 μMと強力な細胞増殖抑制作用を示し、がん細胞種選択的細胞増殖抑制作用を有する新たな薬理プロファイルを獲得している (Figure 2-4)。なお、以上の化合物が示す細胞増殖抑制作用の分子メカニズムは、DNAインターカレート作用とトポイソメラーゼII阻害作用による多重薬理 (Polypharmacology) 作用に基づくものであることが明らかとなっている。多重薬理作用を活用した創薬は、一つの化合物で複数のタンパク質を標的とする創薬概念であることから、がんや精神疾患など、複数のタンパク質が介在する複合的疾患の薬物創製に有効であると近年注目を集めている⁶⁰⁾。したがって、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類はがんを標的とした創薬研究において有用な化合物群であると期待できる。以上のことから、種々の置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発は、重要な研究課題である。



Scheme 2-7

三例目は、2-ブロモベンズアルデヒド (**1a'**) とベンズイミダゾール-2-アセトニトリル (**66**) との分子間 Knoevenagel 反応後に得られる **67** の分子内 Ullmann 反応が one-pot で進行する Knoevenagel/Ullmann カスケード反応を利用した合成法である (Scheme 2-8)⁶³⁾。この合成法では、B 環部 6 位にシアノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **68** を入手容易な基質 **1a'** および **66a** からわずか一工程で合成できる。さらに、置換基を有する 2-ブロモベンズアルデヒド **1'** やベンズイミダゾール-2-アセトニトリル **66** を用いることで、A 環部および D 環部に置換基を有する類縁体の合成が可能である。

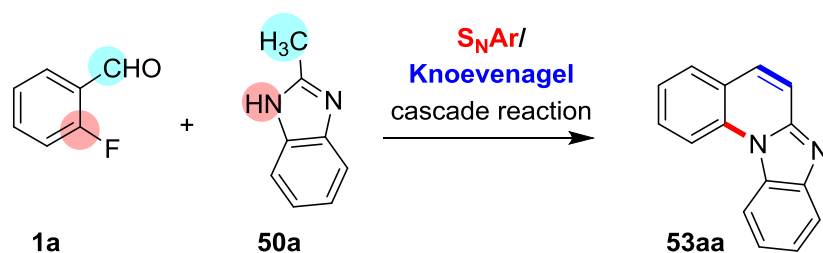


Scheme 2-8

以上に述べてきた合成法のうち、特に三例目の合成法⁶³⁾は、2-ブロモベンズアルデヒド **1'** とベンズイミダゾール-2-アセトニトリル **66** を組み合わせれば、種々の類縁体を合成できる有用な手法である。しかしながら、分子間 Knoevenagel 反応を進行させるために、基質であるベンズイミダゾール **66** は 2 位メチル基上にシアノ基などの電子求引性置換基を必要とする。そのために、得られるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類

縁体は 6 位にシアノ基などの電子求引性置換基を有する化合物に制限されている．このことから，さらに効率的で，既存合成法と相補性のあるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリンの合成法を開発できれば，既存合成法と組み合わせることで，さらに多様な置換基を望む位置に有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類を簡便に合成できるようになる．

そこで，第二章，第一節で述べたように，2-フルオロベンズアルデヒド **1a** およびベンズイミダゾール **50a** を用いた S_NAr /Knoevenagel カスケード反応 (Scheme 2-9) が進行することを確認できれば，これまでに報告されているベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン合成法と相補性のある効率的な合成法の開発につながると考えた．



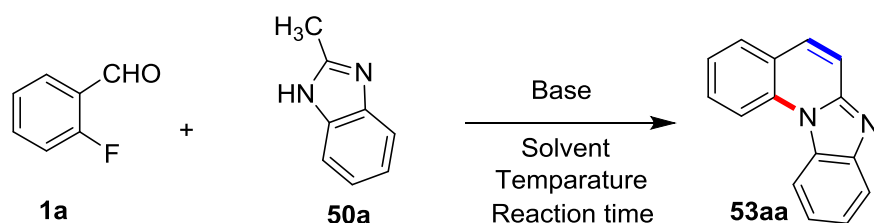
Scheme 2-9

2-2-2 反応条件の検討

本項では、まず、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) の基質が S_NAr /Knoevenagel カスケード反応に適応可能かどうかの検討を行った。

はじめに、第一章で述べたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得た S_NAr /Knoevenagel カスケード反応において有効であった条件(炭酸カリウム/DMF/120 °C; 第一章, 第二節, Table 1-1, entry 1) を **1a** と **50a** に適用して 16 時間反応を試みたところ, 56%の収率で望むベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** を得ることに成功し, 基質 **50a** が適応可能であることを確認できた (Table 2-1, entry 1) .

Table 2-1



Entry ^a	Base	Solvent	Temp.(°C)	Time (h)	Yield(%) of 53aa ^b
1	K ₂ CO ₃	DMF	120	16	56
2	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	16	83
3	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	1	86
4	K ₂ CO ₃	DMF	120	1	12
5	Cs ₂ CO ₃	DMSO	120	1	70
6	Cs ₂ CO ₃	DMF	140	1	78
7	Cs ₂ CO ₃	DMF	100	2	73
8	K ₂ CO ₃	DMF	120	0.5	Trace ^c

^a 上記の反応では **1a** (1.2 mmol), **50a** (1.0 mmol), 塩基 (3.0 mmol) および溶媒 (5.0 mL) を用いて

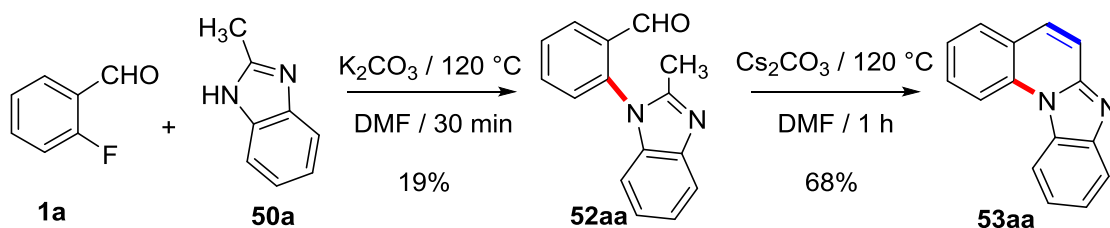
Table 2-1 内に記載の温度および反応時間で行った. ^b 単離収率.

^c 中間体 **52aa** (Scheme 2-10) が収率 19%で得られた.

反応の進行を確認できたため, 次に反応条件を検討することとした. これまでの知見から, 本カスケード反応に有効な塩基は, 炭酸カリウム以外に炭酸セシウムであった (第一章, 第二節, Table 1-1, entry 3) . そこで, 塩基を炭酸セシウムに替えて, 120 °C 下 16 時間反応させると, **53aa** の収率を 83%まで向上させることに成功した (entry 2) . さらに, この炭酸セシウム/DMF/120 °C の条件を用いると 1 時間で反応が完結し, 収率 86%で **53aa** を得ることができた (entry 3) . その後, 反応溶媒や反応温度を種々

検討したが、炭酸セシウム/DMF/120 °C の条件に勝るものを見出すことはできなかった (entry 4-8) . 以上の結果から、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** を得る反応の条件は、炭酸セシウム/DMF/120 °C が最適条件であると判断した.

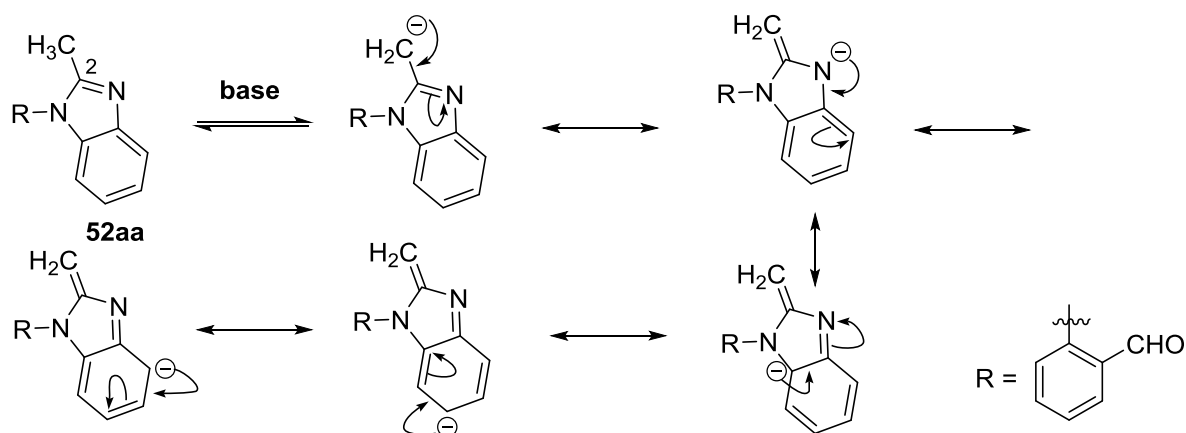
また、上記反応が S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の反応形式で進行していることを確認する目的で、炭酸カリウム/DMF/120 °C の条件下 30 分で反応を停止させたところ、中間体 **52aa** が収率 19% で得られた (entry 8 および Scheme 2-10) . さらに中間体 **52aa** を最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下、1 時間反応させると、目的のベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** が得られた (Scheme 2-10) .



Scheme 2-10

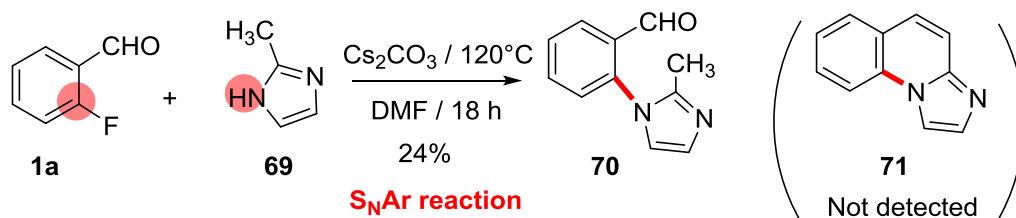
以上の結果から **53aa** を得る反応では、第二章、第一節で述べた仮説 (第二章、第一節, Scheme 2-2) どおりに、分子間 S_NAr 反応に続き分子内 Knoevenagel 反応が進行するカスケード反応の形式を呈していることが確認できた.

また、第一章で述べたピラゾロ[1,5-*a*]キノリンの合成時において、本カスケード反応中の分子内 Knoevenagel 反応を進行させるために、基質であるピラゾール **2** 中には電子求引性置換基が必須であった.ところが、このベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** の合成時においては、基質であるベンズイミダゾール **50a** 中に電子求引性置換基が存在せずとも、分子内 Knoevenagel 反応が進行している (Scheme 2-10) . これは、**50a** と **1a** から得られる中間体 **52aa** において、2 位メチル基に生じる微量カルボアニオンが以下に示すように、電子欠乏性のベンズイミダゾール環内で多数の共鳴構造形成に寄与して共鳴安定化できたためであると考えている (Scheme 2-11) .



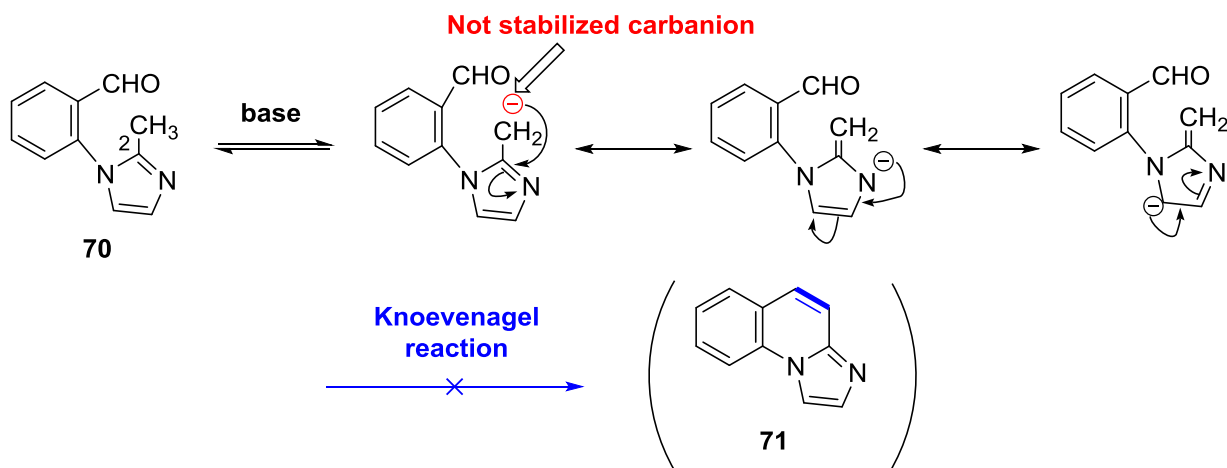
Scheme 2-11

上記の考えを裏付けるものとして、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 2-メチルイミダゾール (**69**) との反応 (反応条件: 炭酸セシウム/DMF/120 °C) を試みた際に、目的のイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **71** は全く得られず、代わりに中間体 **70** を得た実験結果が挙げられる (Scheme 2-12)。



Scheme 2-12

上記の結果は **1a** と **69** との反応において、分子間 S_NAr 反応は進行するものの、得られた中間体 **70** における分子内 Knoevenagel 反応は進行しないことを示している。これは、先のベンズイミダゾール **50a** から得られる中間体 **52aa** (Scheme 2-11) と異なり、中間体 **70** には、分子内のイミダゾール部分に縮環したベンゼン環を有していないことが原因であると考えている。中間体 **70** は縮環したベンゼン環を有していないため、2 位メチル基上に微量アニオンが生じた場合に、**52aa** と比較して複数の共鳴構造を形成できない。したがって中間体 **70** では、その微量アニオンを広く共鳴安定化できずに不安定化させたために、分子内 Knoevenagel 反応が誘起できなかったと考えている (Scheme 2-13)。

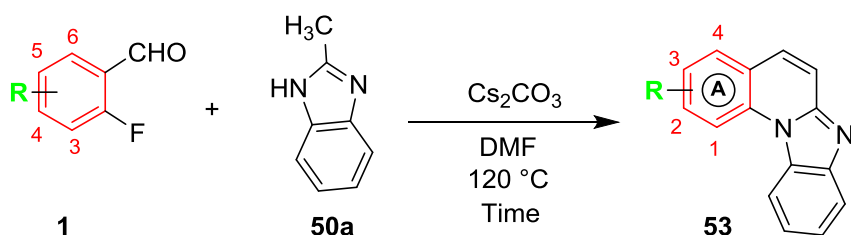


Scheme 2-13

2-2-3 A 環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン類縁体の合成

本項では、ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン骨格の A 環部の 1 位–4 位に置換基を有する類縁体を合成する目的で、種々の置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド類縁体 **1** を用いて、2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を行った (Table 2-2)。なお、本反応では前項で最適と判断した条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を優先して適用した。

Table 2-2



Entry ^a	Aldehyde		Product		Time (h)	Yield (%) ^b
	1	R	53	R		
1	1b	3-F	53ba	1-F	24	38 (61) ^c
2	1c	5-F	53ca	3-F	2	41 (61) ^c
3	1e	5-Br	53ea	3-Br	3	40 (59) ^d
4	1f	5-CN	53fa	3-CN	3	41 ^d
5	1g	5-CF ₃	53ga	3-CF ₃	1	29 (65) ^d
6	1h	5-CH ₃	53ha	3-CH ₃	3	85
7	1i	3-CH ₃ O	53ia	1-CH ₃ O	2	98
8	1j	4-CH ₃ O	53ja	2-CH ₃ O	1	87
9	1k	5-CH ₃ O	53ka	3-CH ₃ O	4	74
10	1l	6-CH ₃ O	52la	4-CH ₃ O	2	88
11	1m	4,5-dimethoxy	52ma	2,3-dimethoxy	3	72

^a 上記の反応は **1** (1.2 mmol), **50a** (1.0 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 Table 2-2 内に記載の反応時間で行った。 ^b 単離収率。 ^c DMF を使用する替わりに, DMSO を使用した。 ^d 炭酸セシウム/DMF 条件を利用する替わりに, 炭酸カリウム/DMSO 条件を利用した。

その結果, Table 2-2 に示したすべての 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1m** から, 望むベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53b–53m** を合成することに成功した. 得られた **53** の収率は, **1** の芳香環上置換基の電子的な性質に影響を受けた. なお, 上記反応では, 反応開始から原料の消失を確認して反応を停止させるまでの時間を反応時間としている.

電子求引性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1g** を用いた反応の場合, 電子供与性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1h–1m** と比べ, 最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下において, 得られる **53** の収率が低い傾向にあった (entry 1–5 v.s. entry 6–11). 反応収率が低いものに関しては, いずれの場合も反応系が複雑化しており, 様々な構造不明化合物が生成している. これと同様の現象が, トリフルオロメチル基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1g** からピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ga** を得る反応でも確認されている (第一章, 第三節, Table1-2, entry 6). なお, この **1g** を用いた反応では, 塩基を炭酸セシウムから炭酸カリウムに替えて再度反応を試みることで構造不明化合物の生成が抑制され, 高収率で目的のピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3ga** が得られることも同時に分かっている (第一章, 第三節, Table1-2, entry 6). この知見から, ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53** を得る本反応においても, 共通して電子求引性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を使用していることから, 炭酸セシウムや DMF を他の塩基および溶媒に替えることで, **53** の収率が改善できると考えた. そこで, 炭酸カリウムや DMSO を用いた条件を本反応に適用してみたところ, 対応するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類 **53** の収率を改善させることに成功した (entry 1–5). 上記のように, 炭酸セシウム/DMF の条件を用いた際に反応系が複雑化するの, は, 全くの推測であるが, 炭酸セシウムと DMF から生じる DMF アニオンによる SET 反応が原因の一つではないかと考えている (第一章, 第三節, Table1-2, entry 6 および第一章, 第五節, Table1-6, entry 2).

一方, 電子供与性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1h–1m** の反応では, いずれの場合も最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下で対応する **53** を良好な収率で得ることができた (entry 6–11).

以上, 本項では, 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を検討することで, ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環部 1 位から 4 位までに種々の置換基 (ハロゲノ基, トリフルオロメチル基, メトキシ基, メチル基など) を有する類縁体の合成に成功した (Figure 2-5).

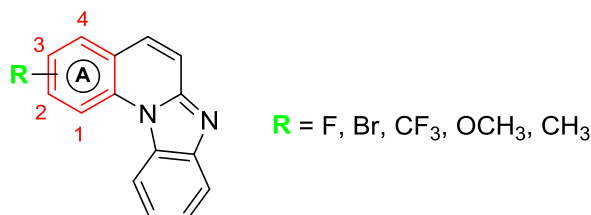


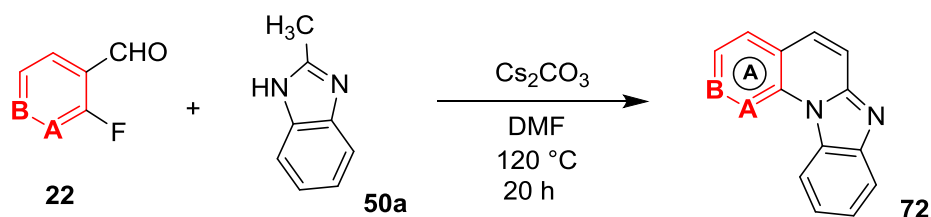
Figure 2-5

2-2-4 A 環部内に窒素原子を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成を検討した．ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成時（第一章，第三節，第二項）と同様に，A 環部内に窒素原子を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成には，これまで用いてきた 2-フルオロベンズアルデヒド **1**（Table 2-2）のベンゼン環をピリジン環やピラゾール環に変更すれば達成できると考えた．そこで，2-フルオロニコチンアルデヒド（**22a**），3-フルオロイソニコチンアルデヒド（**22c**）および 5-クロロピラゾール-4-アルデヒド **23** を用いて S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討した．

まず，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環部がピリジン環である類縁体を合成する目的で，ピリジルアルデヒド **22** とベンズイミダゾール **50a** を用いて本反応を検討した（Table 2-3）．

Table 2-3



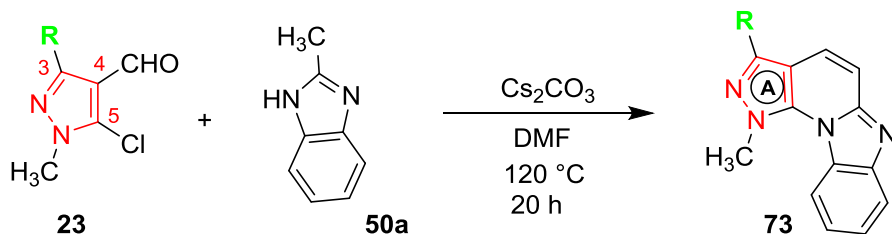
Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 22		Product 72	Yield (%) ^b
1	22a	A = N, B = CH	72aa	61
2	22c	A = CH, B = N	72ca	Trace, 18 ^c

^a 上記の反応では **22** (1.2 mmol)，**50a** (1.0 mmol)，炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 20 時間攪拌した．^b 単離収率．^c DMF を使用する替わりに，DMSO を使用した．

2-フルオロニコチンアルデヒド（**22a**）と **50a** をベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** 合成時（第二章，第二節，第二項，Table 2-1, entry 2）に有効であった条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）を用いて反応に付すと，期待通りにベンズイミダゾナフチリジン **72aa** を 61% の収率で得ることができた（entry 1）．一方，環内窒素原子の位置が異なる 3-フルオロイソニコチンアルデヒド（**22c**）を同様の条件に付すと，目的のベンズイミダゾナフチリジン **72ca** の生成は痕跡量程度確認されたものの，多数の構造不明化合物が生成したために純品として単離することができなかった．（entry 2）．そこで，塩基および溶媒の再検討を試みた．その結果，上記条件で用いた溶媒の DMF を DMSO に替えた条件が唯一わずかながら構造不明化合物の生成を抑えることができ，低収率ではあるが **72ca** を単離することに成功した（entry 2）．

次に、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環部がピラゾール環である類縁体を合成する目的で、5-クロロピラゾール-4-アルデヒド **23** とベンズイミダゾール **50a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 2-4) .

Table 2-4



Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 23		Product 73	Yield (%) ^b
1	23a	R = H	73aa	18
2	23b	R = CH ₃	73ba	N.D. ^c , 24 ^d
3	23d	R = CF ₃	73da	31

^a 上記の反応では, **23** (1.2 mmol), **50a** (1.0 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120°C 下 20 時間撹拌した. ^b 単離収率. ^c Not detected.

^d DMF を使用する替わりに DMA を使用して反応温度 150°C 下 8 時間撹拌した.

はじめに, 3 位に置換基を有さない 1-メチルピラゾールアルデヒド **23a**³³⁾ を用いて検討した. 先のピリジルアルデヒド **22** との反応で有効であった条件 (炭酸セシウム/DMF/ 120°C) を適用して反応を試みたところ, 新規骨格を有するベンズイミダゾピラゾロピリジン **73aa** を低収率ではあるが, 得ることに成功した (entry 1) .

次に, 3 位に電子供与性置換基であるメチル基を有する 1-メチルピラゾールアルデヒド **23b** を用い, 上記条件下にて反応を試みたところ, 多数の構造不明化合物の生成が確認されるのみで目的のベンズイミダゾピラゾロピリジン **73ba** を得ることができなかった. そこで, 塩基, 溶媒および反応温度を変更して反応条件の再検討を試みたところ, 上記条件で用いていた溶媒の DMF を DMA に変更し, さらに反応温度を 120°C から 150°C に昇温した条件を適用することにより, 構造不明化合物の生成を抑えることができ, **73ba** を得ることに成功した (entry 2) .

最後に, 3 位に電子求引性置換基であるトリフルオロメチル基を有する 1-メチルピラゾールアルデヒド **23d** を用いて, 上記条件 (炭酸セシウム/DMF/ 120°C) 下反応を試みたところ, 31%の収率で望む **73da** を得ることに成功した.

以上，本項では，芳香族性複素環アルデヒド **22** および **23** を用いることで，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環内に窒素原子を有する類縁体 **72** および **73** の合成に成功した（Figure 2-6）．

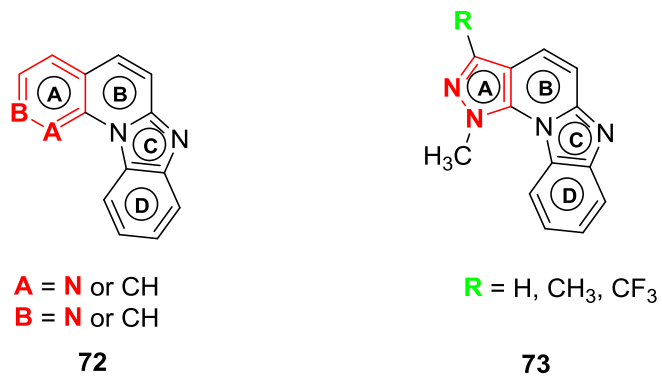
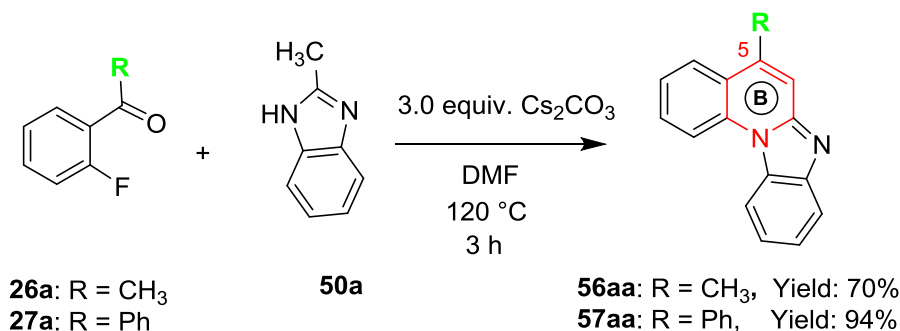


Figure 2-6

2-2-5 B 環部 5 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では、2-フルオロベンズアルデヒド **1a** の代わりに 2-フルオロアセトフェノン (**26a**)、2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) および 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を S_NAr /Knoevenagel カスケード反応に適用することで、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部の 5 位に置換基を有する類縁体の合成を試みた。

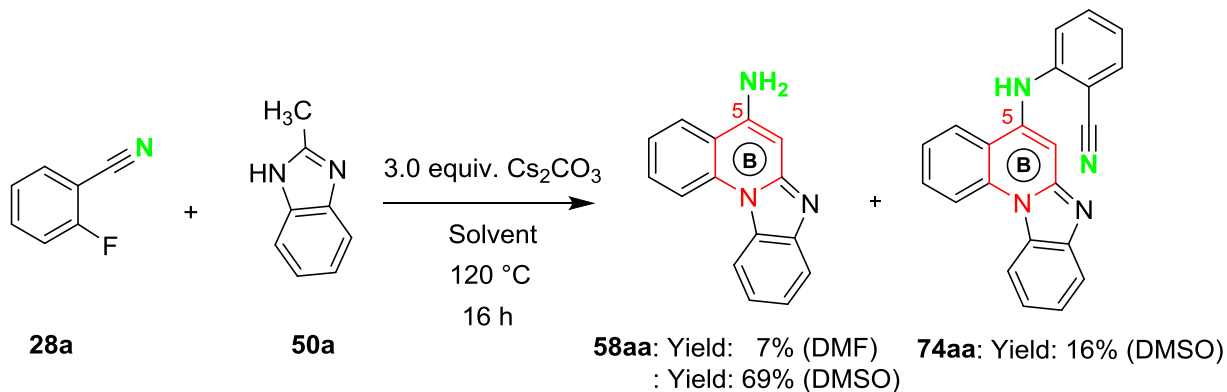
まず、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部の 5 位にメチル基またはフェニル基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **56aa** または **57aa** を合成する目的で、**26a** または **27a** と **50a** を用いて本反応を検討した (Scheme 2-14)。



Scheme 2-14

第二節、第二項で述べた最適と判断した条件 (第二章、第二節、第二項, Table 2-1, entry 3 ; 炭酸セシウム/DMF/120 °C) を本反応に適用したところ、いずれも 3 時間以内に反応が終結してベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部 5 位にメチル基およびフェニル基を有するイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類 **56aa** および **57aa** を高収率で得ることに成功した。

次に、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部 5 位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類 **58aa** を合成する目的で、**28a** と **50a** を用いて、 S_NAr /Dieckmann-Thrope カスケード反応を検討した (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15

Scheme 2-14で用いた条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）を適応して反応を試みたところ、不溶性の副生成物が大量に生成し、望む5位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**58aa**の生成は低収率（7%）に留まった．生成した副生成物は、一般的な溶媒（クロロホルム，DMF，DMSO，メタノール，アセトニトリル，1,4-ジオキサン，トルエンなど）に全く溶解せず，その構造決定を行うことが不可能であった．この不溶性の副生成物は，炭酸セシウム/DMF/120 °Cの条件下で2-フルオロベンズニトリル（**28a**）から5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31aa**を得る反応の際にも確認されている（第一章，第四節，Scheme 1-15）．そこで，これまでの知見から，上記条件で用いていた溶媒をDMFからDMSOに替えて改めて**28a**と**50a**の反応を試みたところ，望む**58aa**の収率が69%と劇的に向上した．なお，このDMSOを用いた条件では，**58aa**の5位アミノ基と2-フルオロベンズニトリル（**28a**）のフルオロ基のイプソ位間でのS_NAr反応が進行した**74aa**も同時に低収率（16%）ながら得られた．

以上，本項では，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格のB環部分5位に新たにメチル基およびフェニル基などの疎水性官能基，そしてアミノ基などの極性官能基を導入することに成功した（Figure 2-7）．

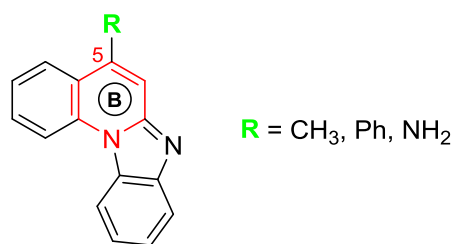


Figure 2-7

2-2-6 A 環部 3 位に置換基を有し, B 環部 5 位にアミノ基を有する ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン類縁体の合成

本項では, 前項までに検討した結果を応用して A 環部 3 位に種々の置換基を有し, B 環部 5 位にアミノ基を有する多置換ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン類縁体を合成する目的で, 2-フルオロベンズニトリル **28** と **50a** の S_NAr /Dieckmann-Thrope カスケード反応を行った (Table 2-5) .

Table 2-5.

Entry ^a	Benzonitrile 28	R	Product 58	Yield (%) ^b
1	28b	Cl	58ba	47
2	28c	Br	58ca	52
3	28d	CF ₃	58da	68
4	28e	CH ₃	58ea	43
5	28f	CH ₃ O	58fa	36

^a 上記の反応では **28** (1.2 mmol), **50a** (1.0 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および

DMSO (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した. ^b 単離収率.

前項の 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を基質とする反応で有効であった条件 (炭酸セシウム/DMSO/120 °C) を本反応にも適用して検討することとした. その結果, いずれの 2-フルオロベンズニトリル **28** を用いた反応においても, 望む 5 位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **58** を得ることができた. ただし, 得られた **58** の収率には, 多少の変動が確認された. 特に電子供与性基を有する **28e–28f** を用いた場合には, 得られる **58ea–58fa** の収率は低いものであった (entry 4, 5). これは, 2-フルオロベンズニトリル **28e–28f** 中の電子供与性基により芳香環上の電子密度が向上したために, 本反応中の S_NAr 反応および Dieckmann-Thrope 反応に対する **28e–28f** の反応性が低下したためであると考えている.

また, 前項の 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を用いた反応の際には目的の **58aa** とともに, **58aa** の 5 位アミノ基と **28a** との間で S_NAr 反応が進行して得られる副生成物 **74aa** も同時に単離されていた (Scheme 2-15). ところが, 5 位に置換基を有する

2-フルオロベンズニトリル **28** を用いた反応では、対応する **74** (Figure 2-8) の生成は、TLC 上で痕跡量程度確認されたのみで単離することはできなかった。

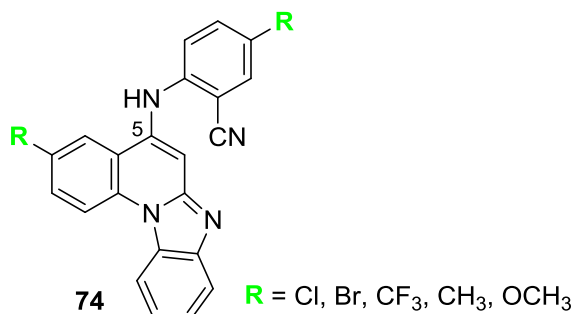


Figure 2-8

以上，本項では，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の A 環部の 3 位に種々の置換基を有し，B 環部分 5 位にアミノ基を有する多置換ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の合成に成功した (Figure 2-9) 。

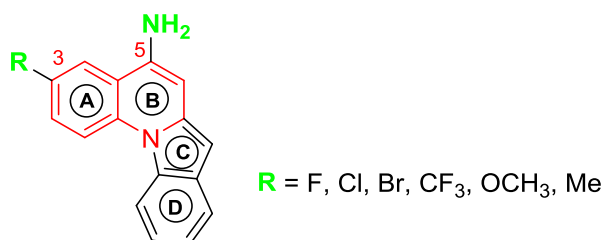
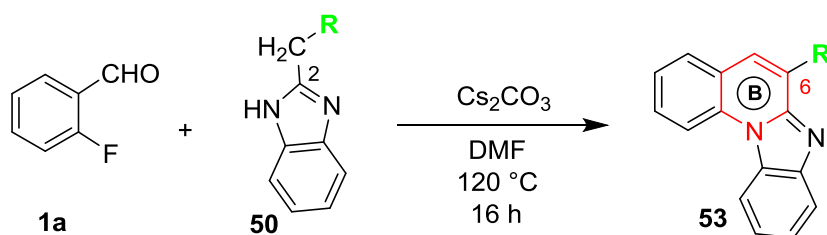


Figure 2-9

2-2-7 B 環部 6 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部の 6 位に置換基を有する類縁体を合成する目的で、2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) の 2 位メチル基上に、電子供与性置換基または電子求引性置換基を有するベンズイミダゾール類 **50b–50f** を用いて、**1a** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討した (Table 2-6)

Table 2-6



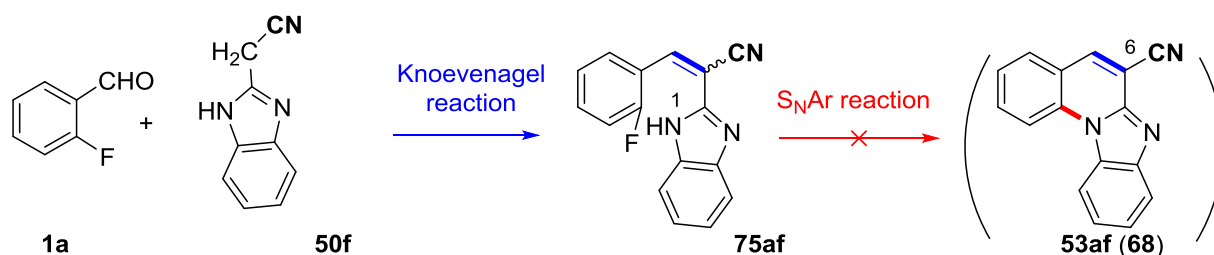
Entry ^a	benzimidazole		Product		Yield (%) ^b
	50	R	53	R	
1	50b	CH ₃ O	53ab	CH ₃ O	58
2	50c	CH ₃ S	53ac	CH ₃ S	80
3	50d	CH ₃	53ad	CH ₃	66
4	50e	4-molpholinyl	53ae	4-molpholinyl	39
5	50f (66a)	CN	53af	CN	Not detected.

^a 上記の反応では **1a** (1.2 mmol), **50** (1.0 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間攪拌した。 ^b 単離収率。

ベンズイミダゾール **50a** の 2 位メチル基上にメトキシ基 **50b**⁶⁴⁾, チオメチル基 **50c**⁶⁴⁾, メチル基 **50d**⁶⁵⁾ およびモルホリノ基 **50e**⁶⁶⁾ を有する基質を用いて、最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下にて反応を行ったところ、いずれもベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 6 位に対応する電子供与性置換基を有する類縁体 **53** を得ることができた (Table 2-6, entry 1–4)。

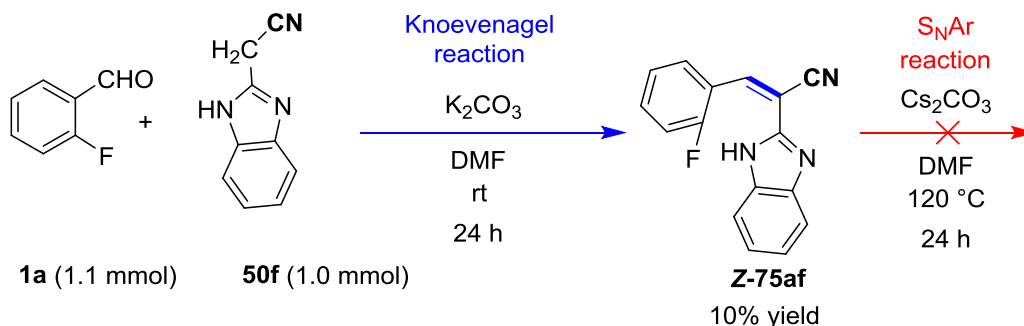
Knoevenagel/Ullmann カスケード反応を利用したベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の既存合成法 (第二章, 第二節, 第一項, Scheme 2-8) では、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 6 位に電子求引性置換基を有する類縁体のみに合成が制限されていた。したがって、以上の結果より、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 6 位に電子供与性置換基を有する類縁体 **53** を合成することができたことから、既存合成法と相補性のある合成法の確立に成功したと言える。

一方、2 位メチル基上にシアノ基を有するベンズイミダゾール **50f** (**66a**) を用いて同条件下反応させたところ、反応系が複雑化して望む 6 位にシアノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53af** (**68**) を得ることはできなかった (Table 2-6, entry 5) . この結果は、シアノ基を有するベンズイミダゾール **50f** のメチレンプロトンが活性プロトンであることに起因していると考えている. すなわち、ベンズイミダゾール **50f** では、そのメチレン上のプロトンは置換しているシアノ基の電子求引性誘起効果により活性プロトンとなる. したがって、そのプロトンは弱塩基存在下容易に脱プロトン化されてメチレン上にカルボアニオンが生じる. そのために、分子間 S_NAr 反応に先行して **50f** のカルボアニオンと **1a** のホルミル基との間で Knoevenagel 反応が進行して、中間体 **75af** が得られる. しかし、得られた **75af** では、フルオロ基近傍に電子求引性基が欠乏していることから、フルオロ基のイプソ位炭素の電子密度が十分に低下していないために分子内 S_NAr 反応が進行できず、望む **53af** が得られなかったものと推察した (Scheme 2-16) .



Scheme 2-16

以上の推定を確かめる目的で、中間体 **75af** の単離を試みた. 具体的には、**1a** と **50f** を DMF 溶媒中、炭酸カリウム存在下室温での反応を試みた. その結果、低収率 (10%) ではあるが中間体 **Z-75af** を得ることに成功した. なお、中間体 **Z-75af** の構造は各種スペクトル解析に加え、X 線結晶構造解析により決定した (Figure 2-10) . 続いて、得られた中間体 **Z-75af** を炭酸セシウム/DMF/120 °C の条件で反応に付したところ、**1a** と **50f** との反応時 (Table 2-6, entry 5) と同様に、反応系が複雑化して単離同定できる生成物を得ることができなかった (Scheme 2-17) .



Scheme 2-17

以上の結果から **1a** と **50f** を用いた反応では Scheme 2-16 に示したように、まず先行して分子間 Knoevenagel 反応が進行して中間体 **Z-75af** (**75af**) が得られた。しかし、**Z-75af** における分子内 S_NAr 反応が進行しないために、望むベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53af** が得られなかったことが分かった。

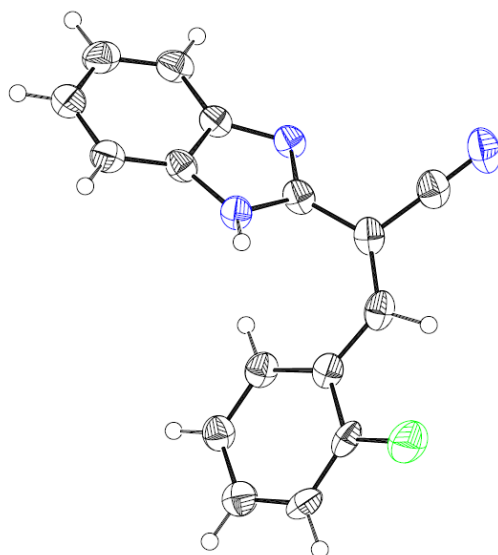


Figure 2-10

本項では、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部分 6 位に新たにメトキシ基，チオメチル基，メチル基およびモルホリノ基といった，既存合成法では導入が困難な電子供与性基を有する類縁体の合成に成功した (Figure 2-11)。このことは，本合成法が既存合成法と相補性を有する合成法であることを示すものである。

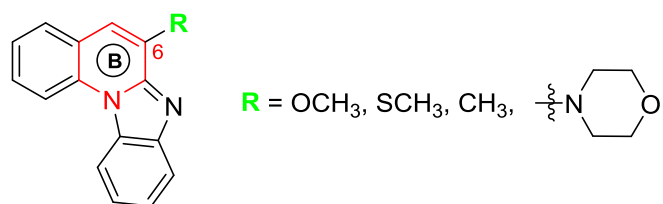
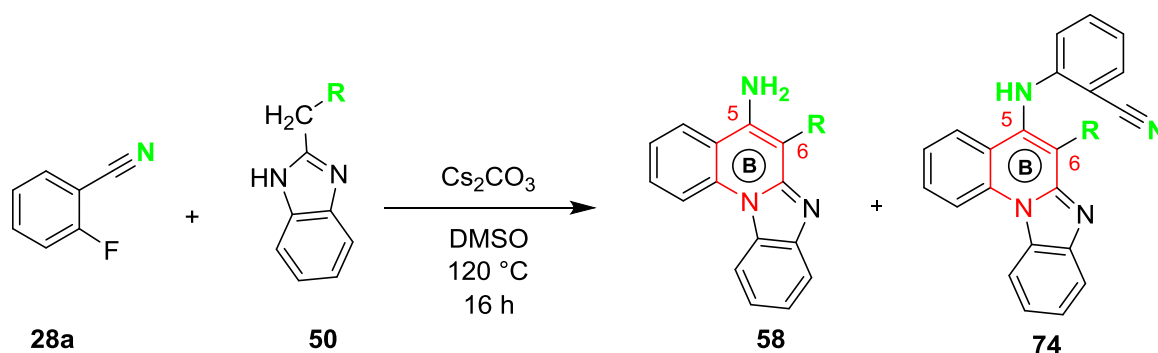


Figure 2-11

2-2-8 B 環部 5 位および 6 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では，第五項および第七項で得た知見をもとに，2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) の 2 位メチル基上に置換基を導入したベンズイミダゾール **50** と 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を用いて S_NAr /Dieckmann-Thrope カスケード反応を行った (Table 2-7)．本反応により，B 環部 5 位にアミノ基および 6 位に電子供与性置換基または電子求引性置換基を同時に導入することができ，多置換ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体が合成できる．

Table 2-7



Entry ^a	1 <i>H</i> -benzimidazole		product			Yield (%) ^b of 74	
	50	R	58	R	Yield (%) ^b		
1	50b	CH ₃ O	58ab	CH ₃ O	61	74ab	21
2	50c	CH ₃ S	58ac	CH ₃ S	39	74ac	28
3	50d	CH ₃	58ad	CH ₃	77	74ad	10
4	50f	CN	58af	CN	49, 73 ^c	74af	N.D. ^d
5	50g	CO ₂ Et	58ag	CO ₂ Et	N.D. ^d , 52 ^c	74ag	N.D. ^d

^a 上記の反応では **28a** (1.2 mmol)，**50** (1.0 mmol)，炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMSO (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した．^b 単離収率．^c 炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを用いた．^d Not detected.

第五項における検討の結果から，基質として 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) を用いる反応では，溶媒として DMSO が有効であることが分かっている (第二章，第二節，第五項，Scheme 2-15)．この知見をもとに，本反応でも反応溶媒として DMSO を選択した．また，塩基としては炭酸セシウムまたは炭酸カリウムを用いて反応を試みた．その結果，2 位メチル基上に電子供与性および電子求引性置換基を有するベンズイミダゾール **50b–50g** のいずれの基質においても反応が進行して，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 5 位にアミノ基と 6 位に電子供与性または電子求引性置換

基を有する類縁体 **58** を比較的良好な収率で得ることができた (entry 1–5) . ただし, 2 位メチル基上に電子求引性置換基を有するベンズイミダゾール **50f** および **50g** は, 炭酸セシウムを用いた場合では反応系が複雑化した. 特にカルボエトキシ基を有する **50g** を用いた場合には, 目的とするベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **58ag** を得ることができなかった. ベンズイミダゾール **50f** および **50g** は, 求電子部位 (シアノ基またはカルボエトキシ基) と求核部位 (活性メチレン基およびベンズイミダゾール 1 位の窒素原子) を分子内に同時に有している基質である. したがって, 塩基存在下で **50f** および **50g** 中のこれら官能基同士が分子間で反応したのちに, 種々の副反応を誘発したのが原因で **58** を得ることができなかったのではないかと考えた. そこで, ベンズイミダゾール **50f** および **50g** の求核部位の活性化を抑制する目的で, 炭酸セシウムよりも塩基性の低い炭酸カリウムに変更して再度反応を試みたところ, 望む **58af** および **58ag** を比較的良好な収率で得ることに成功した (entry 4, 5) .

2 位メチル基上に電子供与性基を有するベンズイミダゾール **50b**, **50c** または **50d** と 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) の反応では, 目的の 5-アミノベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **58** と共に副生成物 **74** が生成した (entry 1–3) . この副生成物 **74** は, 第五項でも述べたように, 得られた **58** の 5 位アミノ基と小過剰に存在する 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) の 2 位フルオロ基イプソ位間での S_NAr 反応が進行することで得られるものである (第二章, 第二節, 第五項, Scheme 2-15) .

一方, 2 位メチル基上に電子求引性置換基を有するベンズイミダゾール **50f** または **50g** と 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) の反応では, 副生成物 **74af** および **74ag** の生成は全く認められなかった (entry 4 および 5) . これは, ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **58af** および **58ag** の 5 位アミノ基が 6 位の電子求引性置換基による電子求引性共鳴効果により, その電子密度が低下していることが起因しているものと考えた. すなわち, 5 位アミノ基は上記の理由で電子密度が低下しているため, アミノ基の求核力が低下して **28a** との S_NAr 反応を誘起できなかつと考えている.

以上, 本項では, ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格の B 環部分 5 位にアミノ基と 6 位にメトキシ基およびメチル基の電子供与性基やシアノ基およびカルボエトキシ基の電子求引性置換基を同時に有する多置換類縁体の合成に成功した (Figure 2-12) .

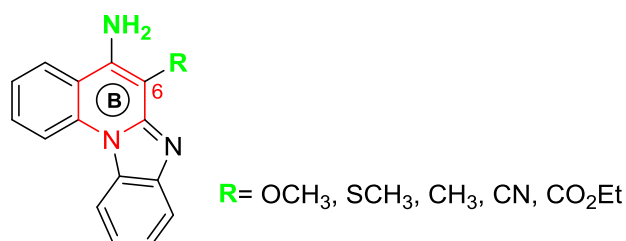
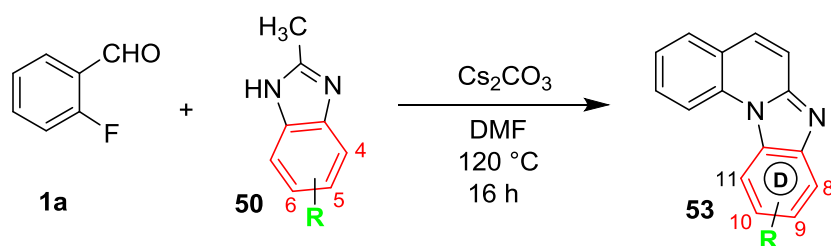


Figure 2-12

2-2-9 D 環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体の合成

本項では、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 D 環部に置換基を有する類縁体を合成する目的で、2-メチルベンズイミダゾール (**50a**) の 4–6 位に置換基が導入されている基質 **50** と **1a** を用いて反応を検討した (Table 2-8) .

Table 2-8



Entry ^a	benzimidazole		Product		Yield (%) ^b
	50	R	53	R	
1	50h	5,6-(CH ₃) ₂	53ah	9,10-(CH ₃) ₂	69
2	50i	5,6-(Cl) ₂	53ai	9,10-(Cl) ₂	62
3	50j	5-CH ₃	53aj^c	9-CH ₃ and 10-CH ₃	49 ^d
4	50k	4-CH ₃	53ak	8-CH ₃	67
5	50l	4-CH ₃ O	53al	8-CH ₃ O	71
6	50m	4-Br	53am	8-Br	65

^a 上記の反応では **1a** (1.2 mmol), **50** (1.0 mmol), 炭酸セシウム (3.0 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 16 時間撹拌した。 ^b 単離収率。 ^c 9 位メチル体および 10 位メチル体の 1:1 位置異性体混合物。

^d 位置異性体混合物 (生成比 1 : 1) での収率。

まず、5 位、6 位に同じ電子供与性置換基または電子求引性置換基を有する対称性ベンズイミダゾール **50h**⁶⁷⁾ または、**50i** を用いて、炭酸セシウム/DMF/120 °C の条件下で反応を行うと、いずれの場合もベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 D 環上 9 および 10 位に置換基を有する類縁体 **53ah** または **53ai** が良好な収率で得られた (Table 2-8, entry 1, 2) .

次に非対称性ベンズイミダゾールである 5 位にメチル基を有する **50j** を用いて、反応を検討した (Table 2-8, entry 3) . 上記条件にて反応に付すと、D 環上 9 位または 10 位にメチル基が導入された位置異性体の混合物 **53aj** が生成比 1:1 の割合で中程度の収率で得られた。なお、この位置異性体混合物 **53aj** はカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった。

一方、4 位に電子供与性および電子求引性置換基を有する非対称性ベンズイミダゾール類 **50k**⁶⁷⁾, **50l**⁶⁷⁾ および **50m**⁶⁷⁾ を用いた **1a** との反応は、先の 5 位にメチル基を有する非対称性ベンズイミダゾール **50j** の場合と異なり、いずれもベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 D 環上 8 位に置換基を有する単一のベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ak–53am** のみを高収率で与え、位置異性体である 11 位置換ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の生成は認められなかった (Table 2-8, entry 4–6) . なお、得られた **53ak–53am** の構造は、近傍の芳香環による反しやへい効果により極端に低磁場シフトした 11 位プロトンのピーク (8.4–8.1 ppm) を ¹H-NMR スペクトルにより確認することで決定した. さらに **53am** に関しては、X 線結晶構造解析を行い、その構造を決定した (Figure 2-13) .

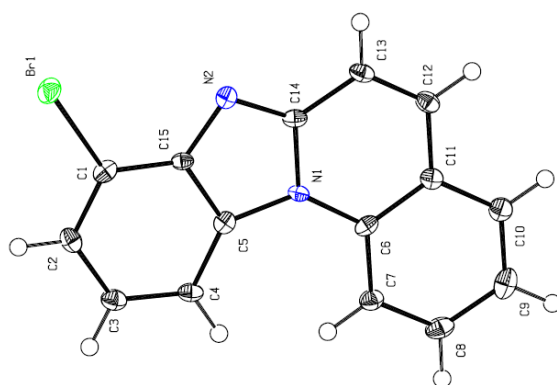
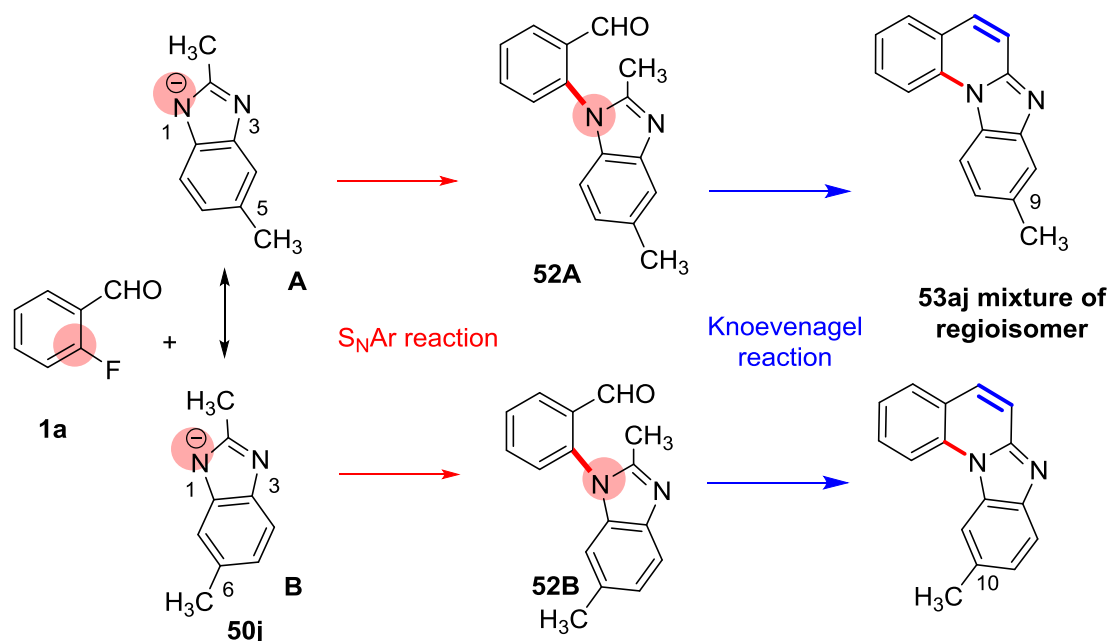


Figure 2-13

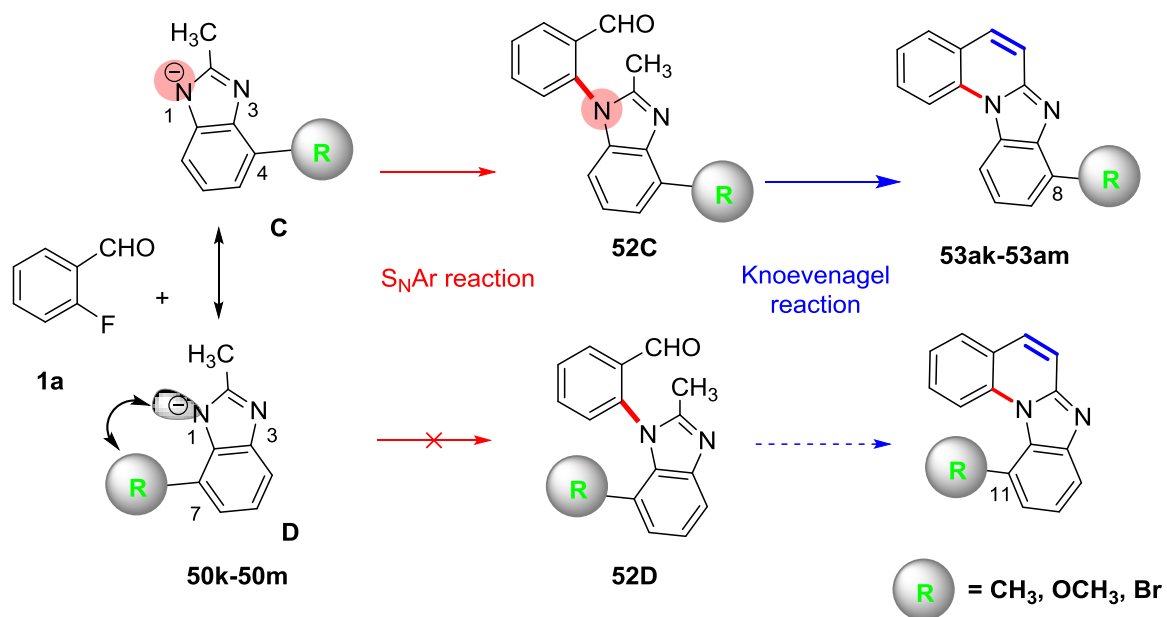
非対称ベンズイミダゾール **50** を用いた際に、得られるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53** が位置異性体混合物になる場合と、単一化合物になる場合についての考察を以下に述べる.

5 位にメチル基を有する非対称性ベンズイミダゾール **50j** を用いた場合に、**53aj** が位置異性体混合物として得られたのは、**50j** の窒素アニオン体に存在する共鳴構造 **A** および **B** が同程度の安定性を示したことに起因している. すなわち、**50j** の窒素アニオン体に存在する共鳴構造 **A** および **B** における 1 位窒素アニオンは、近傍の立体的および電子的な環境に違いが生じていないために、それら共鳴構造は同程度の安定性を示すと考えられる. したがって、それら共鳴混成体が **1a** と非選択的に S_NAr 反応を起こすことで、それぞれ対応する中間体 **52A** および **52B** が生成する. さらに生成した両中間体ともに分子内 Knoevenagel 反応の進行が可能であることから、生成比 1:1 の割合で位置異性体混合物 **53aj** が得られたものと考えている (Scheme 2-18) .



Scheme 2-18

4 位に置換基を有する非対称性ベンズイミダゾール類 **50k–50m** を用いた場合に、8 位に置換基を有する単一のベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ak–53am** が得られたのは、**50k–50m** の窒素アニオン体に存在する共鳴構造 **C** および **D** の安定性に差が生じたことに起因していると考えた。すなわち、**50k–50m** の共鳴構造 **D** の 1 位窒素アニオンが近傍の 7 位に置換しているメチル基、メトキシ基およびブロモ基による立体的または電子的な反発を受けるため、共鳴構造 **D** の安定性は低下している。一方で、共鳴構造 **C** の 1 位窒素アニオンは近傍に上記置換基が存在しないために、それら置換基からの立体的または電子的な反発を受けないことから、共鳴構造 **C** は安定に存在できるものと考えた。以上により、安定に存在できる共鳴構造 **C** が反応に関与することができ、**1a** との選択的な S_NAr 反応が実現して中間体 **52C** のみが生成したのち、ひきつづき分子内 Knoevenagel 反応が進行することにより 8 位に置換基を有する単一のベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ak–53am** が得られたと考えている (Scheme 2-19)。



Scheme 2-19

以上，本項では，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 D 環上の 8–10 位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の合成に成功することができた (Figure 2-14) .

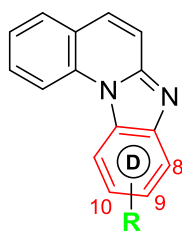
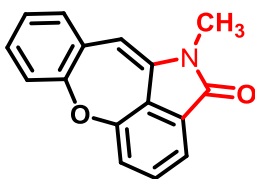


Figure 2-14

2-3 ジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法の開発とその応用

2-3-1 序論

ジベンゾオキセピンラクタム骨格は、ジベンゾ[b,f]オキセピン骨格（黒字部分）上で、さらにラクタム環（赤字部分）が形成された四環性の多環式芳香族複素環骨格である（Figure 2-15）。



Dibenzo[b,f]oxepine lactam

Figure 2-15

ジベンゾオキセピンラクタム骨格を有する化合物として、Aristoyagonine や Aristocularine が知られている。Aristoyagonine は、Castedo らによって 1984 年に、*Sarcocapnos* 属植物から単離されたジベンゾオキセピンラクタム骨格を有する唯一の天然物である⁵⁸⁾。Aristocularine は、Aristoyagonine の 7 位メトキシ基が、9 位に入れ替わった位置異性体で、合成化合物である（Figure 2-16）⁵⁹⁾。

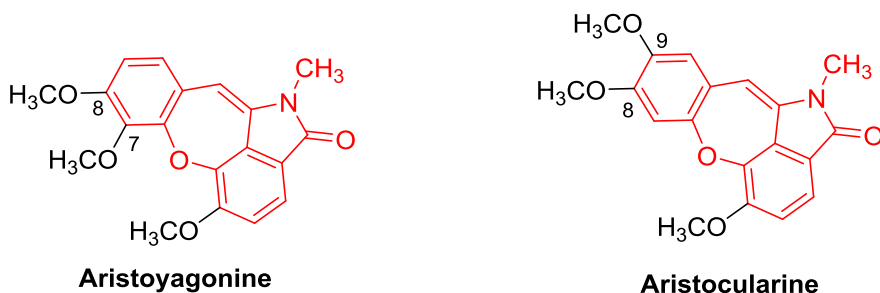


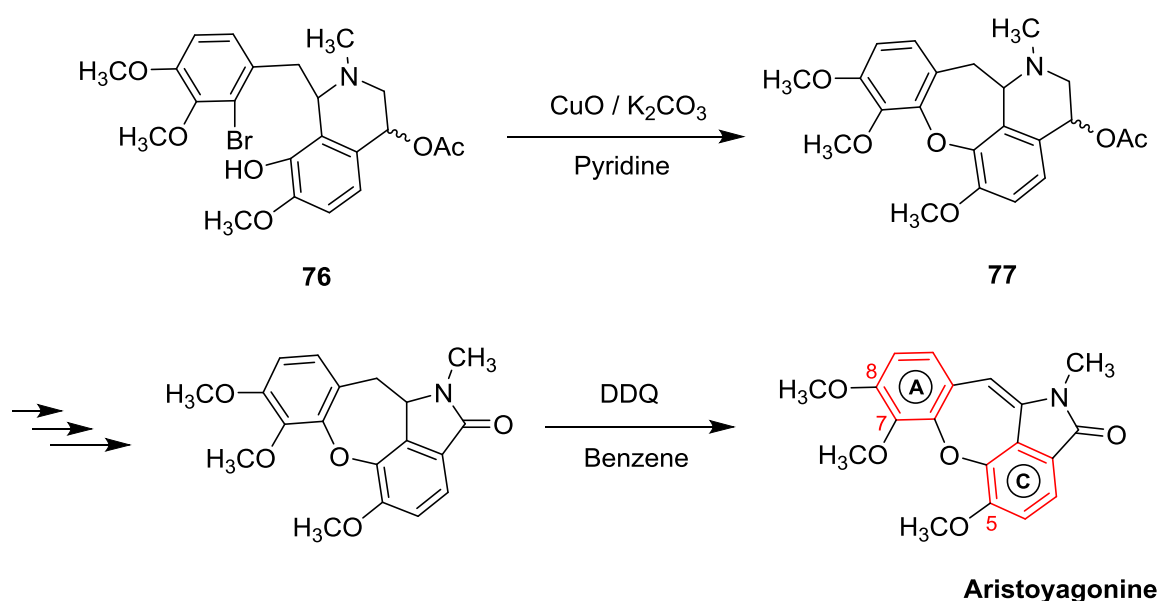
Figure 2-16

生物活性に関しては、合成化合物 Aristocularine が、がん細胞に対して強い細胞増殖抑制作用を示すことが報告されている^{59a)}。したがって、ジベンゾオキセピンラクタム類縁体は、がんを標的とする創薬研究において有用なリード化合物となり得ることが期待される。したがって種々の置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類の合成

法が確立できれば、詳細な構造活性相関研究が展開できるようになり、さらに強力な細胞増殖抑制作用を有する化合物の創製が見込まれ、がんを標的とする創薬研究の進展に貢献できるものである。

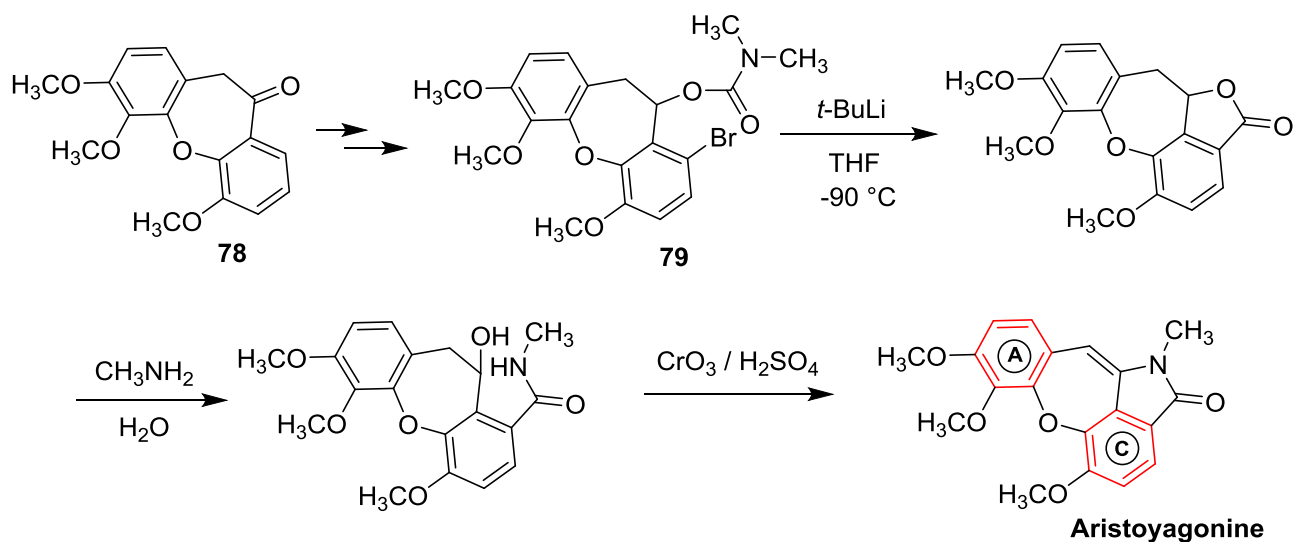
しかしながら、ジベンゾオキセピンラクタム類の合成法は、以下に示す五例の報告に留まっている。いずれの合成法も簡便性・効率性の面で改善の余地があり、必ずしも上記の目的を達成するためには適切な手法ではなかった。

一例目は、テトラヒドロベンジルイソキノリン **76** の分子内 Ullmann 反応を鍵反応とする合成法である⁶⁸⁾。Ullmann 反応成績体 **77** は、多段階反応工程を経て、Aristoyagonine に変換され、初の全合成が達成された (Scheme 2-20)。



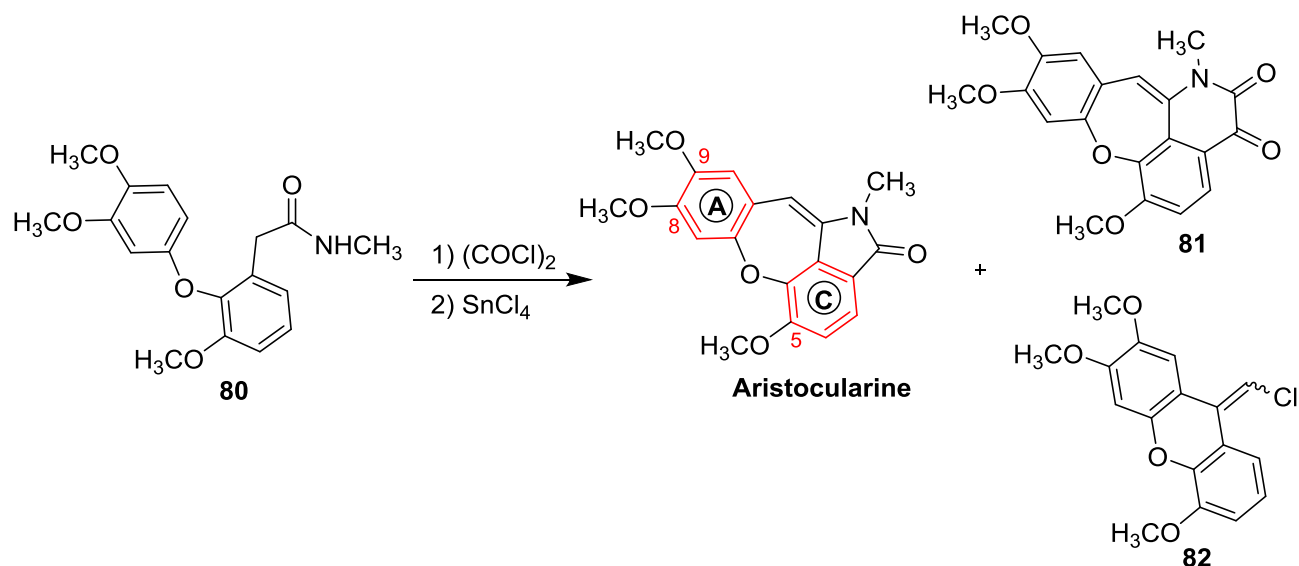
Scheme 2-20

二例目は、Manske ケトン **78** から数工程で得られるカルバメート体 **79** のハロゲン-リチウム交換に続く分子内カルバメート基の捕捉反応を鍵反応とする合成法である⁶⁹⁾。この合成法では、ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部および C 環部に置換基を有する類縁体合成が可能であり、最終的に、Aristoyagonine の合成に応用されている (Scheme 2-21)。



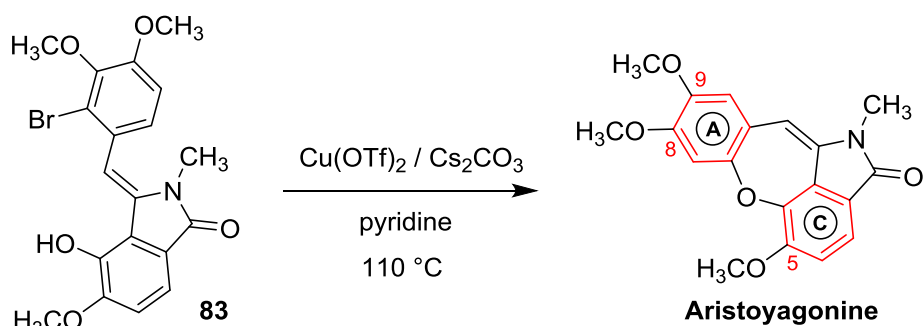
Scheme 2-21

三例目は、ジフェニルエーテル **80** のルイス酸による転位反応を利用した合成法である^{59a)}。この合成法により、ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部 8 位および 9 位と C 環部 5 位にそれぞれメトキシ基を有する Aristocularine の全合成が達成されている。しかし、この合成法では副生成物として **81** や **82** が生成する (Scheme 2-22)。



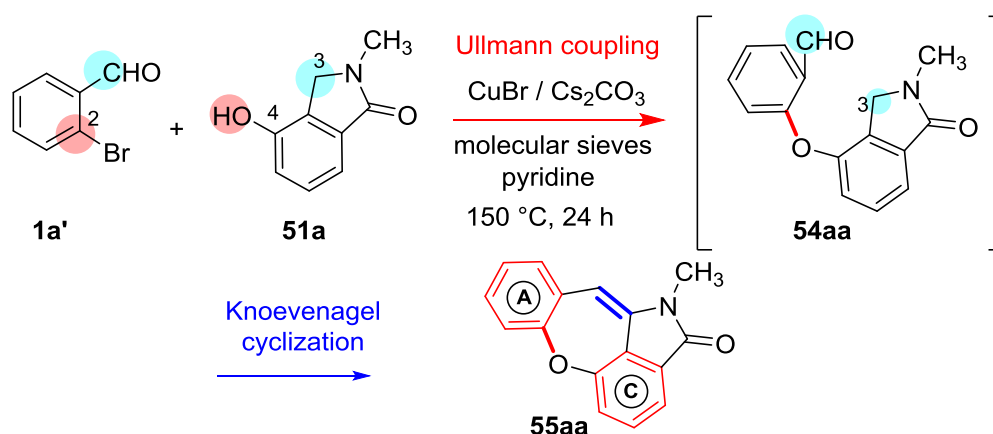
Scheme 2-22

四例目は、イソインドリノン **83** における分子内 Ullmann 反応を利用した合成法である (Scheme 2-23)⁷⁰⁾。この合成法では入手容易な原料から **83** を経て全五工程で Aristoyagonine を得ることができる。ただし、**83** を得る反応工程において煩雑な操作を必要とする。



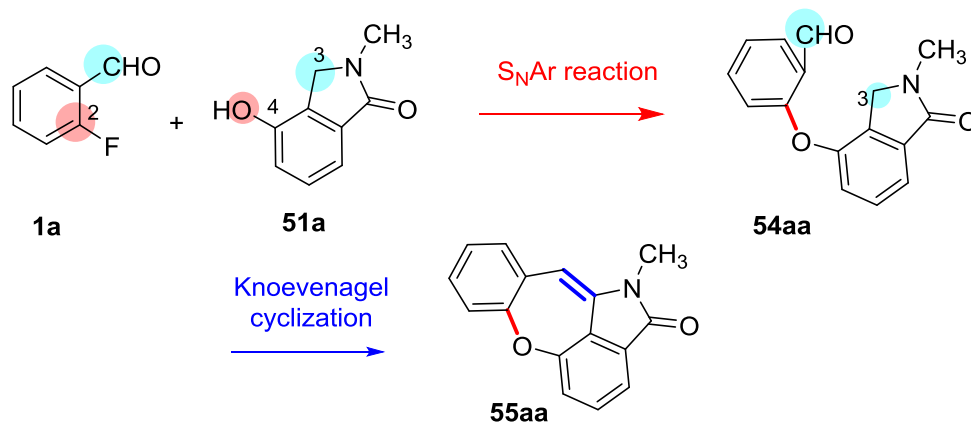
Scheme 2-23

五例目は、基質として 2-ブロモベンズアルデヒド (**1a'**) と 4-ヒドロキシイソインドリン **51a** を用いた Ullmann/Knoevenagel カスケード反応を活用した合成法である (Scheme 2-24)⁷¹⁾。上記カスケード反応の反応形式は、はじめに **1'** の 2 位ブロモ基のイプソ位と **51a** の 4 位水酸基間で銅を触媒とする分子間 Ullmann 反応⁷²⁾が進行して中間体 **54aa** が得られる。続いて、得られた中間体 **54aa** を単離することなく **54aa** の 3 位メチレン部分と分子内に存在するホルミル基の間で分子内 Knoevenagel 反応が進行してジベンゾオキセピンラクタム **55aa** が one-pot で得られるものである。なお、本手法を活用して、全五工程で Aristoyagonine の全合成も達成されている。



Scheme 2-24

以上の背景のもと、筆者は五例目の合成法 (Scheme 2-24) に着目した。それは、序論で述べた仮説 (第二章, 第一項, Scheme 2-3) に基づくと、Scheme 2-24 の基質である 2-ブロモベンズアルデヒド (**1a'**) の代わりに、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) を **51a** に対して用いれば、銅触媒がなくても塩基を添加するのみで S_NAr 反応と Knoevenagel 反応が one-pot で進行すると期待できたためである。これが達成できれば、より効率的で簡便なジベンゾオキセピンラクタム **55** の合成法の開発につながると考えた (Scheme 2-25)。そこで、次項以降、種々の検討を試みた。



Scheme 2-25

2-3-2 反応条件の検討

本項では、ジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法の開発を行うことに先立ち、まず 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** の基質を用いて反応条件の検討を行った。なお、基質 **51a** は文献記載の方法⁷¹⁾と、のちの第五項で述べる新規イソインドリノン合成法を用いて得た。

はじめに、第一章で述べたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を得た S_NAr /Knoevenagel カスケード反応時に有効であった条件 (炭酸カリウム/DMF/120 °C ; 第一章, 第二節, Table 1-1, entry 1) を本反応に適用したところ, 2 時間 20 分で反応が完結し, かつ 94% の高収率でジベンゾオキセピンラクタム **54aa** が得られた (entry 1) 。この結果から, 本カスケード反応に基質 **51a** が適応可能であることが分かった。

Table 2-9

Entry ^a	Base	Solvent	Temp.(°C)	Time (min)	Yield(%) of 55aa ^b
1	K ₂ CO ₃	DMF	120	140	94
2	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	60	93
3	Na ₂ CO ₃	DMF	120	140	10
4	DBU	DMF	120	140	25
5	Cs ₂ CO ₃	DMSO	120	120	94
6	Cs ₂ CO ₃	DMA	120	120	69
7	Cs ₂ CO ₃	1,4-Dioxane	120	120	7
8	Cs ₂ CO ₃	DMF	140	60	85
9	Cs ₂ CO ₃	DMF	100	60	78

^a 上記の反応は **1a** (0.6 mmol), **51a** (0.5 mmol), 塩基 (1.5 mmol) および 溶媒 (5.0 mL) を用いて

Table 2-9 内に記載の温度および反応時間で行った。 ^b 単離収率。

次に、詳細な反応条件の検討を行った。はじめに、塩基の検討を行った。これまでの知見から、本反応に有効な塩基は、炭酸カリウムの他に炭酸セシウムであった (第一章, 第二節, Table 1-1, entry 3) 。そこで、塩基を炭酸セシウムに替えて 120 °C にて反応を試みたところ, 1 時間で反応が完結して **55aa** が収率 93% で得られた (entry 2) 。さらに、その他の塩基として炭酸ナトリウムまたは DBU を用いて反応を試みたが、

炭酸セシウムを凌駕する塩基を見出すことができなかった (entry 2, 3) . 以上の結果から、炭酸セシウムが本反応に最適な塩基であると判断した。

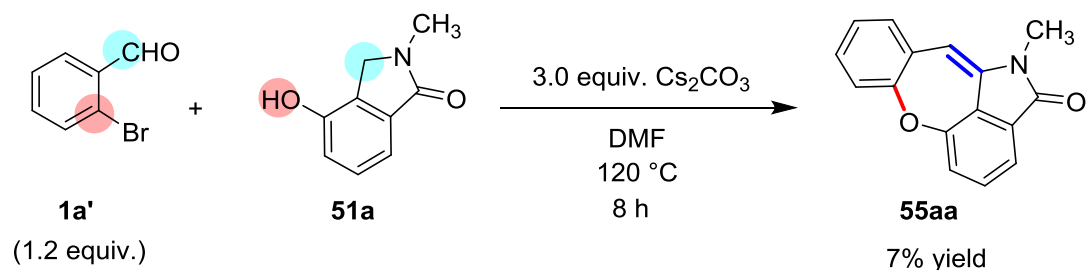
次に、塩基を炭酸セシウムに固定して、反応溶媒の検討を行った。DMSO, 1,4-ジオキサンまたは DMA を用いて、120 °C 下反応を検討した (entry 5–7) . DMSO を用いた条件は、DMF の条件に比べて反応時間の延長が確認されたものの、**55aa** を 94% の高収率で得ることができた。一方、1,4-ジオキサンおよび DMA を用いた条件は、DMF の条件と比べると **55a** の収率が大幅に低下した。以上の結果から、DMF が本反応に最適な反応溶媒であると判断した。

上記の検討により、最適な塩基と反応溶媒を決定することができたため、最後に反応温度の検討を行った (entry 8, 9) . 炭酸セシウム/DMF の条件下、120 °C から 20 °C 昇温または降温させた条件で反応を試みたが、120 °C の条件に勝るものを見出すことができなかった。この結果から、120 °C が本反応において最適な反応温度であると判断した。

以上の結果をまとめると、ジベンゾオキセピンラクタム **55aa** を得る本カスケード反応の反応条件は炭酸セシウム/DMF/120 °C が最適条件であると判断した。

なお、本カスケード反応が分子間 S_NAr 反応に続く分子内 Knoevenagel 反応によるカスケード反応 (Scheme 2-25) であることを確認する目的で、種々反応条件を替えて、中間体 **54aa** (Scheme 2-25) の単離を試みたが、**54aa** の反応性が高く、得られるのは原料 (**1a** および **51a**) とジベンゾオキセピンラクタム **55aa** のみで、**54aa** の単離はできなかった。

ただし、基質として 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) の代わりに S_NAr 反応において低活性な脱離基であるブロモ基を有する 2-ブロモベンズアルデヒド (**1a'**) に替えて、最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下、4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** との反応を試みたところ、8 時間においても TLC 上で大量の原料 (**1a'** および **51a**) の残存を確認するとともに、少量程度 **55aa** の生成が確認されるのみであった。なお、**55aa** を単離したところ、7% と低収率であった (Scheme 2-26) 。



Scheme 2-26

上記のように、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) の代わりに、 S_NAr 反応において低活性な脱離基であるブロモ基を有する 2-ブロモベンズアルデヒド (**1a'**) を用いたの

みで、**55a** の収率が大幅に低下した原因は、上記反応において、分子間 S_NAr 反応の反応性が低下したためであると考えている。したがって、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** とを用いた本反応は、分子間 S_NAr 反応が先行して起こり、続いて分子間 Knoevenagel 反応が進行する形式 (Scheme 2-25) が有力なものであると考えている。

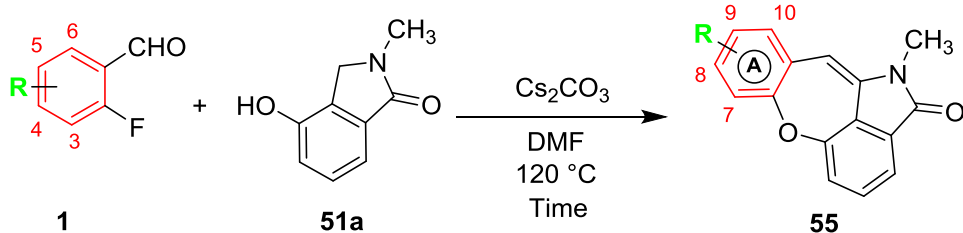
これまでの結果から、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) を基質とした S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を利用することにより、遷移金属触媒を使用することなくジベンゾオキセピンラクタム **55aa** を簡便に得られることが分かった。さらに、本反応を利用する **55aa** 合成法は、先の Ullmann/Knoevenagel カスケード反応を利用する **55a** 合成法 (Scheme 2-24) と比べ、反応温度の低下 ($150\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 120\text{ }^{\circ}\text{C}$) とともに、反応時間の大幅な短縮 (24 時間 \rightarrow 1 時間) に成功している。このことから、本反応を活用したジベンゾオキセピンラクタム **55aa** 合成法はより温和な条件でかつ、効率的に **55aa** を得ることのできる優れた手法であると考えている。

そこで次項以降、種々の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** や 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** を用いた本カスケード反応を検討して種々の置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の効率的合成法の開発を試みた。

2-3-3 A 環部に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成

本項では、ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部の 7 位-10 位に置換基を有する類縁体を合成する目的で、種々の置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド類縁体 **1** を用いて、4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を試みた (Table 2-10) . なお、本反応では、前項で決定した最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) を適用することとした.

Table 2-10



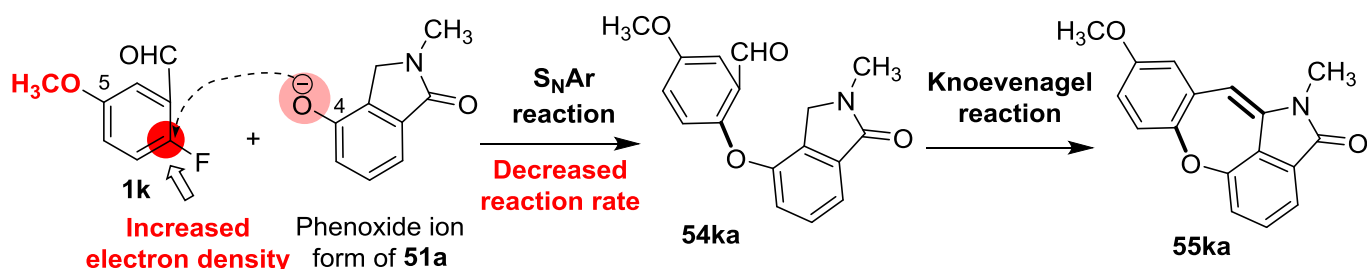
Entry ^a	Aldehyde		Product		Time (h)	Yield ^b (%)
	1	R	55	R		
1	1b	3-F	55ba	7-F	1	79
2	1c	5-F	55ca	9-F	1	77
3	1e	5-Br	55ea	9-Br	3	42
4	1g	5-CF ₃	55ga	9-CF ₃	1	89
5	1h	5-CH ₃	55ha	9-CH ₃	5	88
6	1i	3-CH ₃ O	55ia	7-CH ₃ O	3	64
7	1j	4-CH ₃ O	55ja	8-CH ₃ O	1	69
8	1k	5-CH ₃ O	55ka	9-CH ₃ O	7	63
9	1l	6-CH ₃ O	55la	10-CH ₃ O	4	92
10	1m	4,5-dimethoxy	55ma	8,9-dimethoxy	5	76
11	1t	3,4-dimethoxy	55ta	7,8-dimethoxy	3	63

^a 上記の反応は **1** (0.6 mmol), **51a** (0.5 mmol), 炭酸セシウム (1.5 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下

Table 2-10 内に記載の反応時間で行った. ^b 単離収率.

電子求引性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1g** を用いた反応の場合、いずれも最適条件（炭酸セシウム/DMF/120 °C）を適応すると、3 時間以内に反応が完結し、良好な収率で目的のジベンゾオキセピンラクタム類縁体 **55** を得ることができた（entry 1-4）。特にブロモ基を有する **55ea** (entry 3) が得られたことは、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用した利点である。Ullmann/Knoevenagel カスケード反応を利用した **55** の既存合成法（Scheme 2-24）は、1-ブロモベンズアルデヒド（**1a'**）のブロモ基が銅触媒存在下で 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** の 4 位水酸基との反応に関与する Ullmann 反応を利用している⁷²⁾。したがって、**1a'** 中にさらにブロモ基を導入した基質を用いると、分子中の両ブロモ基と **51a** との非選択的な Ullmann 反応の進行が懸念されるため、ブロモ基を有するジベンゾオキセピンラクタム **55** の合成は困難であった。一方で S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を利用する本合成法では、遷移金属触媒を必要としないために上記の懸念がなく、ブロモ基を有する **55ea** を合成することができた。なお、得られた **55ea** の単離収率が 42% と、他の **55** と比べて低い理由は、**55ea** が一般的な有機溶媒（酢酸エチル、クロロホルム、THF、メタノールなど）に対して溶解性が悪く、十分な分離・精製操作が行えなかったためである。

電子供与性置換基を有する 2-フルオロベンズアルデヒド **1h–1m** および **1t**⁷³⁾ を用いた反応の場合では、電子求引性置換基 2-フルオロベンズアルデヒド **1b–1g** を用いた場合と比較して全般的に反応完結までに長時間を要したが、対応する **55** を良好な収率で得ることができた（entry 5–11）。特に 5 位にメトキシ基が置換した 2-フルオロベンズアルデヒド **1k** の反応では、反応完結までに 7 時間もの反応時間を要した（entry 8）。これは、**1k** の 5 位メトキシ基による電子供与性共鳴効果により、パラ位である 2 位フルオロ基のイプソ位が電子過剰となるために、4-ヒドロキシイソインドリノン（**51a**）の 4 位フェノキシドによるイプソ位求核付加反応が障害され、本カスケード反応中の分子間 S_NAr 反応の進行が遅くなったために、反応完結までに比較的長時間を要したと考えている（Scheme 2-27）。



Scheme 2-27

以上，本項では，2-フルオロベンズアルデヒド **1** を検討することで，ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部 7 位から 10 位までに種々の置換基（ハロゲン原子，トリフルオロメチル基，メトキシ基，メチル基など）を有する類縁体の合成に成功した（Figure 2-17）．

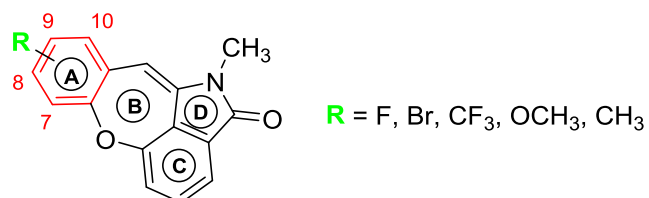


Figure 2-17

2-3-4 A 環部内に窒素原子を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成

本項では、ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成を行った。ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格およびベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 A 環部内に窒素原子を有する類縁体の合成時（第一章，第三節，第二項および第二章，第二節，第四項）と同様に，A 環部内に窒素原子を有するジベンゾオキセピン類縁体の合成には，これまで用いてきた 2-フルオロベンズアルデヒド **1**（第三項，Table 2-10）のベンゼン環をピリジン環やピラゾール環に変更すれば達成できると考えた。

はじめに，ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部がピリジン環である類縁体を合成する目的で，ピリジルアルデヒド **22** と 4-ヒドロキシイソインドリノン（**51a**）を用いたカスケード反応を検討した（Table 2-11）。

Table 2-11

Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 22	Product 84	Time (h)	Yield (%) ^b
1	22a A = N, B = CH	84aa	1	88
2	22c A = CH, B = N	84ca	8	68

^a 上記の反応は，**22** (0.6 mmol)，**51a** (0.5 mmol)，炭酸セシウム (1.5 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 Table 2-11 内に記載の反応時間で行った．^b 単離収率．

2-フルオロニコチンアルデヒド（**22a**）と **51a** をジベンゾオキセピンラクタム **55aa** 合成時（第二章，第三節，第二項，Table 2-9，entry 2）に有効であった条件（Cs₂CO₃/DMF/120 °C）を用い反応に付すと，1 時間で反応が完結して A 環部がピリジン環である類縁体 **84aa** を 88% の高収率で得ることができた（entry 1）．一方，環内窒素原子の位置が異なる 3-フルオロイソニコチンアルデヒド（**22c**）を同様の条件にて反応に付すと，反応完結までに 8 時間を要したが，目的の **84ca** が比較的良好な収率で得られた（entry 2）．

次に、ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A 環部がピラゾール環である類縁体を合成する目的で、5-クロロピラゾール-4-アルデヒド **23** とピラゾール **2a** を用いたカスケード反応を検討した (Table 2-12) .

Table 2-12

Entry ^a	Heteroaromatic aldehyde 23	Product 85	Time (h)	Yield (%) ^b
1	23a R = H	85aa	24	42
2	23b R = CH ₃	85ba	4	37
3	23d R = CF ₃	85da	24	29

^a 上記の反応は、**23** (0.6 mmol), **51a** (0.5 mmol), 炭酸セシウム (1.5 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 Table 2-12 内に記載の反応時間で行った. ^b 単離収率.

はじめに、3 位に置換基を有さない 1-メチルピラゾールアルデヒド **23a**³³⁾ を用いて、反応を検討した. 先のピリジールアルデヒド **22** との反応で用いた条件 (Cs₂CO₃/DMF/120 °C) 下、反応を試みたところ、反応完結に長時間を要したが新規骨格を有する類縁体 **85aa** を中程度の収率で得ることに成功した (entry 1) .

次に、3 位に電子供与性置換基であるメチル基を有する 1-メチルピラゾールアルデヒド **23b** を用いて上記条件にて反応に付すと、4 時間で反応は完結し、目的の **85ba** が得られた (entry 2) .

最後に、3 位に電子求引性置換基であるトリフルオロメチル基を有する 1-メチルピラゾールアルデヒド **23d** を用いて上記条件下反応を検討したところ、反応完結に長時間を要するとともに、29%と低収率ではあるが、**85da** が得られることが分かった (entry 3) .

以上，本項では，芳香族性複素環アルデヒド **22** および **23** を用いることで，ジベンゾオキセピン骨格の A 環内に窒素原子を有する類縁体 **84** および **85** の合成に成功した (Figure 2-18) ．

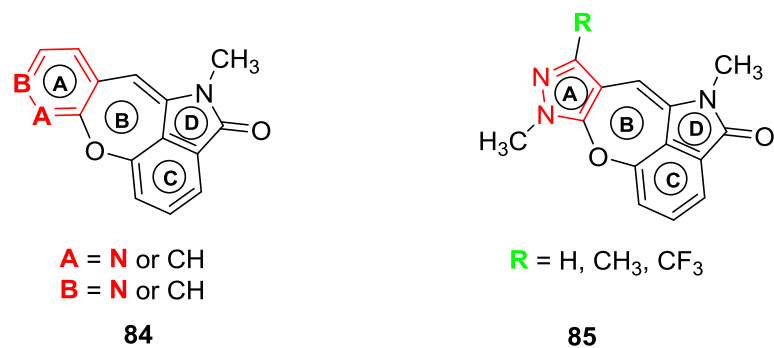
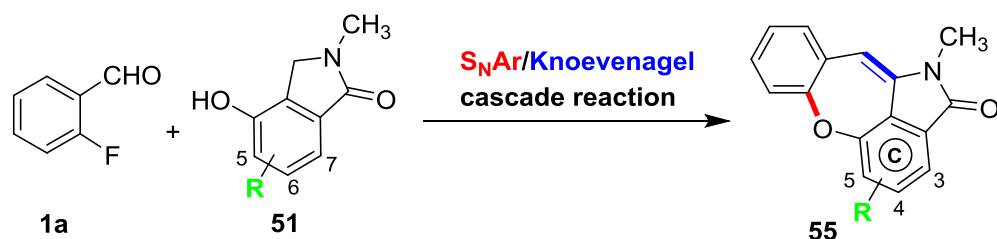


Figure 2-18

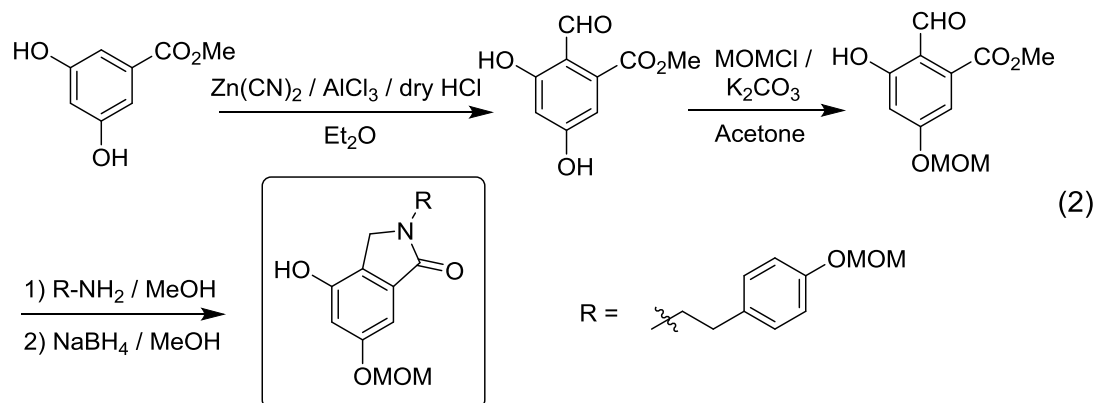
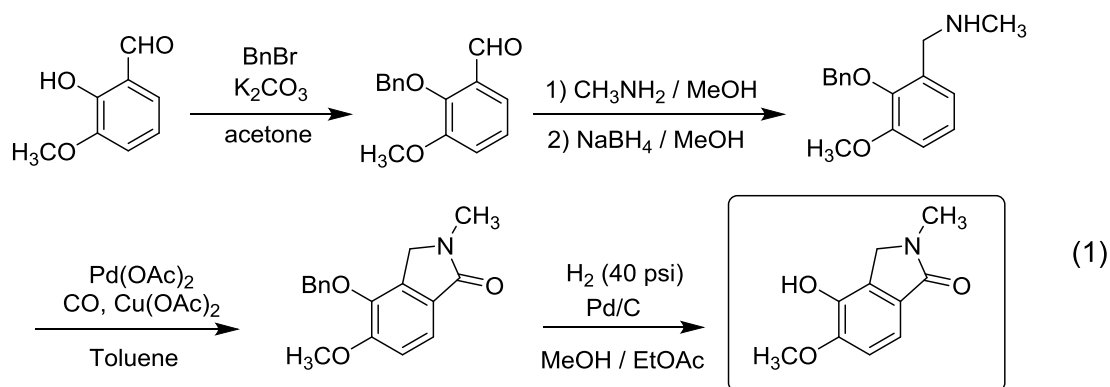
2-3-5 C 環部に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成

本項では、ジベンゾオキセピンラクタム骨格 C 環部の 3-5 位に置換基を有する類縁体を合成する目的で、4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** の 5-7 位に置換基を有する基質 **51** と **1a** を用いて反応を検討した (Scheme 2-28)。



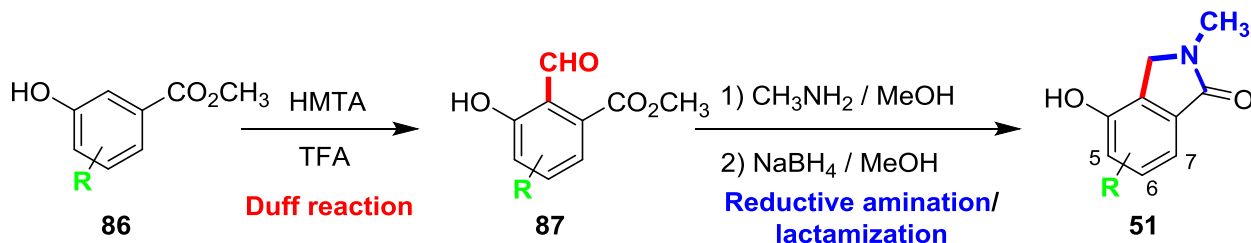
Scheme 2-28

上記の検討を行うことに先立ち、基質である 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** の合成を行うこととした。4-ヒドロキシイソインドリノン **51** の既存合成法は幾例か存在するものの、保護基を必要とするために多段階反応を要するもの (Scheme 2-29 (1))⁷¹⁾や、毒性の強いシアン化水素が発生する反応工程を有するもの (Scheme 2-29 (2))⁷⁴⁾など、効率性、簡便性および安全性に課題を残す手法であった。



Scheme 2-29

そこで、筆者はフェノール **86** から Duff 反応によりサリチルアルデヒド **87** を得、その **87** に対してラクタム化を伴う還元的アミノ化反応に付せば、4-ヒドロキシイソインドリノン **51** に簡単に誘導できるのではないかと考えた (Scheme 2-30) .

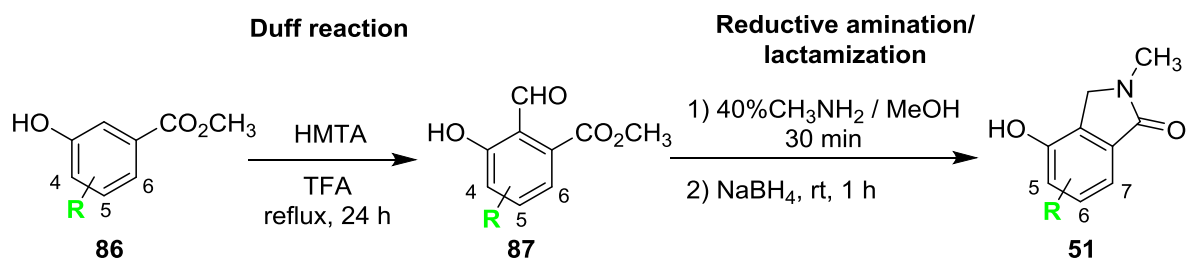


Scheme 2-30

Duff 反応は酸性条件下 HMTA を用いる方法で、フェノール **86** のオルト位選択的にホルミル基を導入できる⁷⁵⁾。さらに、Duff 反応により得られたサリチルアルデヒド **87** に還元的アミノ化反応⁷⁶⁾を適応すれば、生成したアミノ基と近傍のカルボメトキシ基とが反応するラクタム環化反応が同時に進行し、one-pot で 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** が得られるものと考えた⁷⁴⁾。

まず種々の置換基を有するフェノール **86** を用い、立案した合成法に基づく反応 (Scheme 2-30) を試みた (Table 2-13) .

Table 2-13



Entry ^a	Methybenzoate		Salicylaldehyde		Yield (%) ^a of 87	Isoindolinone		Yield (%) ^b of 51
	86	R	91	R		51	R	
1	86a	H	87a	H	64	51a	H	92
2	86b	4-CH ₃	87b	4-CH ₃	86	51b	5-CH ₃	83
3	86c	4-OCH ₃	87c	4-OCH ₃	50	51c	5-OCH ₃	91
4	86d	5-OCH ₃	87d	5-OCH ₃	14	51d	6-OCH ₃	85
5	86e	6-OCH ₃	87e	6-OCH ₃	12	51e	7-OCH ₃	52
6	86f	4-Br	87f	4-Br	59	51f	5-Br	76
7	86g	5-Br	87g	5-Br	35	51g	6-Br	77
8	86h	6-Br	87h	6-Br	42	51h	7-Br	57

^aDuff 反応については, **86** (6.6 mmol), HMTA (14.5 mmol) および TFA (30 mL) を用いて加熱還流下 24 時間撹拌した.

ラクタム化を伴う還元的アミノ化反応については, **87** (2.0 mmol), 40% メチルアミンメタノール溶液

(2.4 mmol) およびメタノール (10 mL) を用いて室温下 30 分間反応させた. その後に NaBH₄ (2.0 mmol) 加えて

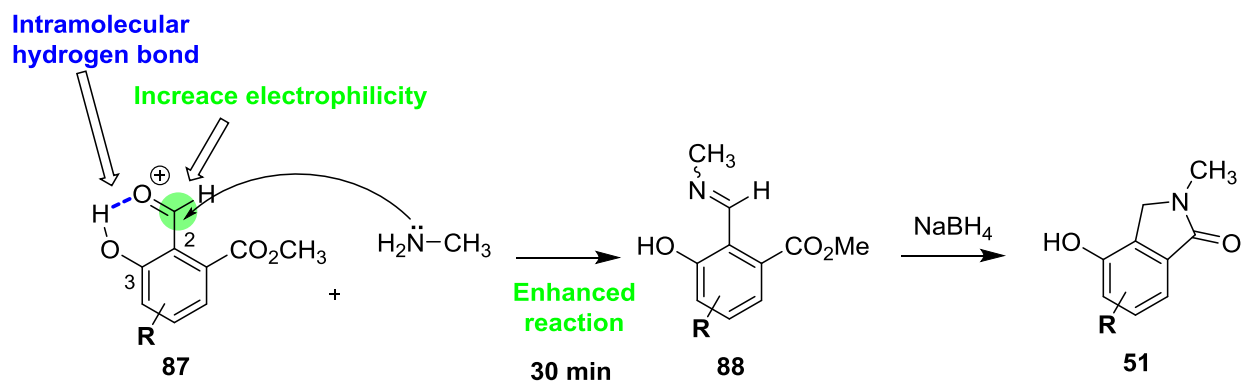
室温下 1 時間撹拌した. ^b 単離収率

その結果, Duff 反応およびラクタム化を伴う還元的アミノ化反応の両反応ともに反応が進行して, 5-7 位に置換基を有する 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** を得ることに成功した.

Duff 反応において, 特に 5 位にメトキシ基または 6 位にメトキシ基を有するフェノール **86d** および **86e** を基質として用いると, 目的のサリチルアルデヒド **87d** および **87e** の収率が 10% 程度と低いものであった (entry 4, 5). また, その際に, ポリマー状化合物の生成も確認している.

一方, ラクタム化を伴う還元的アミノ化反応においては, いずれも比較的良好な収率でイソインドリノン **51** を得ることができた (entry 1-8). したがって, 本反応は基質一般性の高い反応であることが分かった. さらに特筆すべきは, 還元的アミノ化反

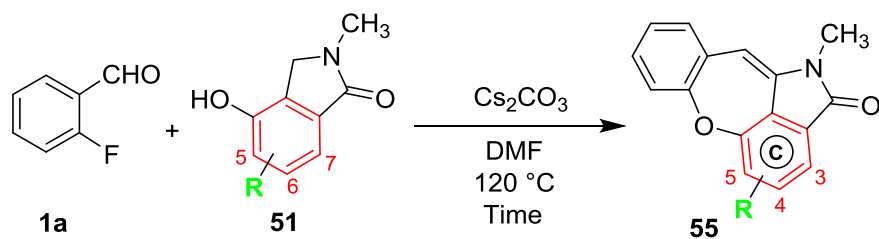
応時の還元反応に先行して起こるサリチルアルデヒド **87** とメチルアミンによるイミン **88** の形成反応が，わずか 30 分で完結していることである．これは，サリチルアルデヒド **87** の 3 位水酸基上に存在する弱酸性を示すプロトンが，2 位のホルミル基の酸素原子と分子内水素結合を形成することにより，ホルミル基の求電子性が向上したことによって達成されていると考えている (Scheme 2-31) ．



Scheme 2-31

以上により，4-ヒドロキシイソインドリノン **51** の合成法を確立できたので，次にジベンゾオキセピンラクタム骨格 C 環部に置換基を有する類縁体を合成する目的で，4-ヒドロキシイソインドリノン **51** と 2-フルオロベンズアルデヒド **1a** とを用いて反応を検討することとした (Table 2-14) ．

Table 2-14



Entry ^a	Isoindolinone		Product		Time (h)	Yield (%) ^b
	51	R	55	R		
1	51b	5-CH ₃	55ab	5-CH ₃	1	83
2	51c	5-OCH ₃	55ac	5-OCH ₃	24	59, 83 ^c
3	51d	6-OCH ₃	55ad	4-OCH ₃	1.5	77
4	51e	7-OCH ₃	55ae	3-OCH ₃	1	72
5	51f	5-Br	55af	5-Br	21	2, 14 ^d
6	51g	6-Br	55ag	4-Br	1	47
7	51h	7-Br	55ah	3-Br	17	Trace, 33 ^d

^a 上記の反応は **1a** (0.6 mmol), **51** (0.5 mmol), 炭酸セシウム (1.5 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120°C 下

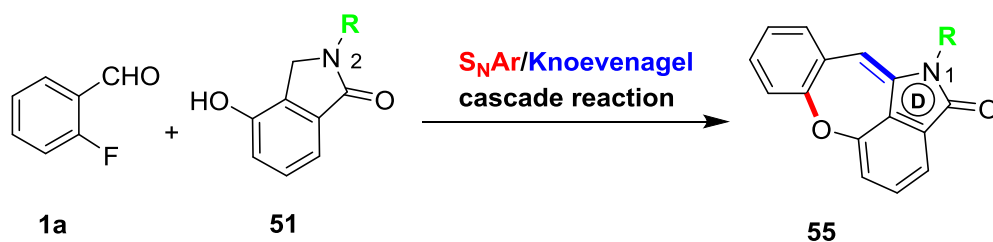
Table 2-14 内に記載の反応時間で行った。^b 単離収率。^c 上記条件に 3.0 当量の 18-クラウン-6 を加えて反応を行った。

^d 炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを用いた。

5 位–7 位に電子供与性置換基であるメチル基やメトキシ基を有する 4-ヒドロキシイソインドリノン **51b–51e** を用いて最適条件（炭酸セシウム/DMF/ 120°C ）下 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との反応に付すと、いずれの場合もジベンゾオキセピンラクタム骨格 C 環上 3 位–5 位にメチル基やメトキシ基を有する類縁体 **55** を得ることができた (entry 1–4)。しかしながら、5 位にメトキシ基を有する **51c** を用いる反応は反応完結までに長時間を要するとともに、得られる **55ac** も 59% と中程度の収率であった (entry 2)。上記のように反応性が低下しているのは、**51c** の 4 位フェノキシドと 5 位メトキシ基上酸素原子との間で、炭酸セシウム由来のセシウムカチオンが強固なキレート形成を起こすことが原因であると考えた。すなわち、セシウムカチオンによる強固なキレート形成により、**51c** の 4 位フェノキシドの求核力が低下して **1a** との分子間 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応に対する反応性が低下したためであると推定した (Scheme 2-32)。

2-3-6 D 環部の 1 位窒素上に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム類縁体の合成

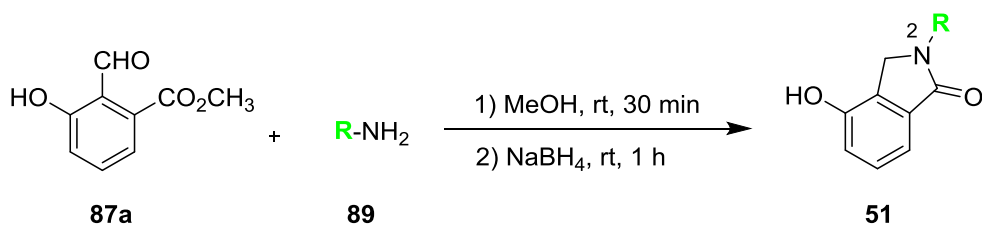
本項では，ジベンゾオキセピンラクタム骨格 D 環部の 1 位窒素上に置換基を有する類縁体を合成する目的で，4-ヒドロキシイソインドリノン (**51a**) の 2 位窒素上に置換基を有する基質 **51** と **1a** を用いて反応を検討することとした (Scheme 2-33)。



Scheme 2-33

上記の検討を行うことに先立ち，2 位窒素上に置換基を有する 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** の合成を前項で述べた方法 (Scheme 2-30 および Table 2-13) に準じて合成した。すなわち，前項で述べた Duff 反応により得られたサリチルアルデヒド **87a** (Table 2-13, entry 1) と種々のアミン **89** とを用いたラクタム化を伴う還元的アミノ化反応を行った。その結果，2 位窒素上に 2-ヒドロキシエチル基，ベンジル基，*tert*-ブチル基およびフェニル基を有する 4-ヒドロキシイソインドリノン類縁体 **51** を高収率で得ることに成功した (Table 2-15)。

Table 2-15



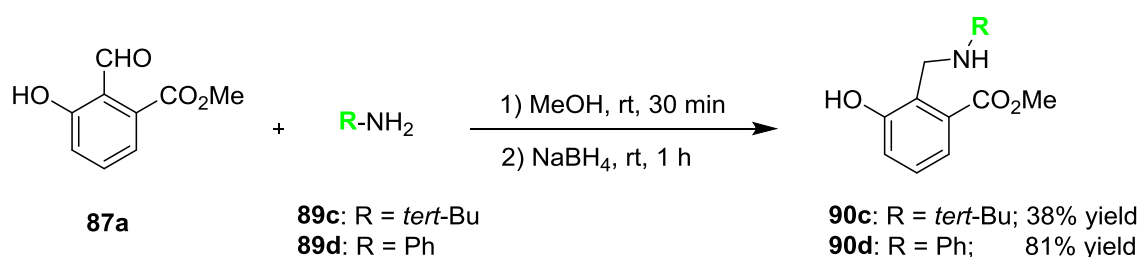
Entry ^a	Amine 89	Product 51	Yield (%) ^b
1	89a R = CH ₂ CH ₂ OH	51i	90
2	89b R = 3,4-Dimethoxybenzyl	51j	95
3	89c R = <i>tert</i> -Bu	51k	80 ^c
4	89d R = Ph	51l	83 ^d

^a 上記反応では **87a** (2.0 mmol)，アミン **89** (2.4 mmol) およびメタノール (10 mL) を用いて室温下 30 分撹拌した。その後に NaBH₄ (2.0 mmol) を加えて室温下 1 時間撹拌した。^b 単離収率。

^c 還元的アミノ化反応後にトルエン (10 mL) を加えて加熱還流下 12 時間撹拌した。^d 還元的アミノ化反応後に 5.0 mol/L ナトリウムメトキシド (2.0 mL) を加えて加熱還流下 30 分撹拌した。

特に無保護の水酸基を有する 2-アミノエタノール (**89a**) から 4-ヒドロキシソインドリノン **51i** が得られたことは、本反応が効率性の高い反応であることを示すものである (entry 1) . 通常反応であると基質中の水酸基は、保護基による保護を必要とするために、のちの脱保護を含めて反応工程数が多くなる。一方、本反応では無保護の水酸基を基質中に含有していても問題なく高収率で反応が進行していることから、本反応が効率性の高いものであると言える。

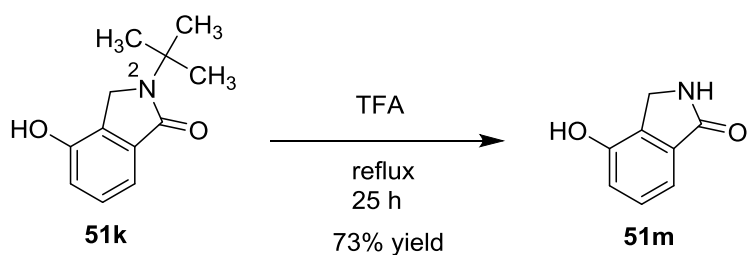
また、*tert*-ブチルアミン (**89c**) およびアニリン (**89d**) を用いた場合 (entry 3 および entry 4) では、通常条件において還元的アミノ化反応は問題なく進行するものの、続くラクタム環化反応が進行せずにベンジルアミン体 **90** で停止することが明らかになった (Scheme 2-34) .



Scheme 2-34

tert-ブチルアミン (**89c**) およびアニリン (**89d**) は、いずれも嵩高いアミン類であるためにアミノ基の求核性が低下している。また **89d** は芳香族アミンであるために、さらにアミノ基の求核性が低下している。以上のアミン **89c** および **89d** の求核性の低さから、ラクタム環化反応まで反応が進行せず、途中のベンジルアミン体 **90** で反応が停止したものと考えた。そこで、ベンジルアミン体 **90c** または **90d** が得られたのちに、ラクタム環化反応を促進させる目的で、ベンジルアミン体 **90c** に関しては反応温度を昇温させた条件で、ベンジルアミン体 **90d** では反応温度の昇温と強塩基 (ナトリウムメトキシド) を用いた条件でそれぞれ再度反応を試みたところ、いずれもラクタム環化反応が円滑に進行し、目的の 4-ヒドロキシソインドリノン **51k** または **51l** を収率よく得ることに成功した (Table 2-15, entry 3 および 4) .

さらに、上記で得られた 2 位窒素上に *tert*-ブチル基を有する 4-ヒドロキシソインドリノン **51k** は、TFA 溶媒中、加熱還流下 25 時間反応させることで、その *tert*-ブチル基を除去することができ、2 位窒素上に置換基を有さない 4-ヒドロキシソインドリノン **51m** を得ることができた (Scheme 2-35) .

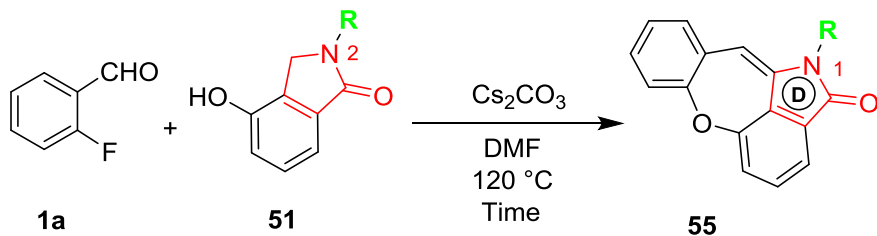


Scheme 2-35

なお上記で得られた 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** のうち, **51i** (Table 2-15, entry 1) および **51m** (Scheme 2-35) は, 2006 年に中谷らによってウスバカゲロウの幼虫の乾燥体から単離された天然物であった⁷⁸⁾. 特に **51i** に関しては, 今回が初の合成例でもあった.

必要とする **51** を得ることができたため, 次に, ジベンゾオキセピンラクタム骨格 D 環部の 1 位窒素上に置換基を有する類縁体を合成する目的で, 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** と 2-フルオロベンズアルデヒド **1a** を用いて反応を検討することとした (Table 2-16) .

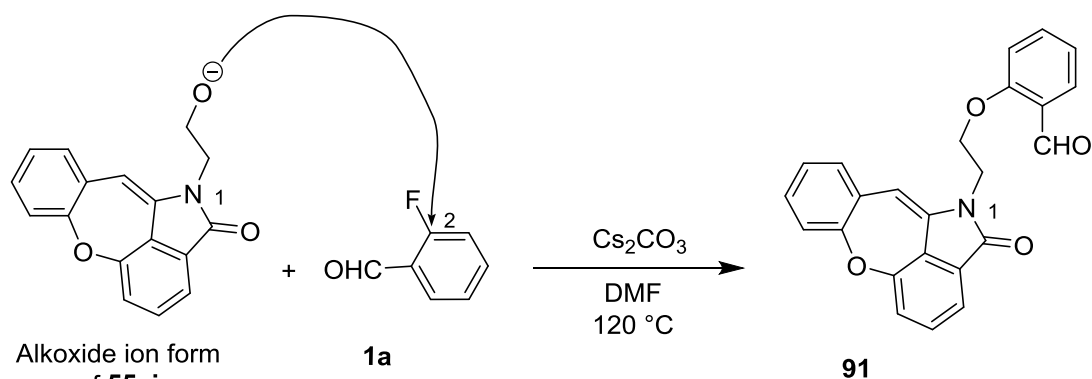
Table 2-16



Entry ^a	Isoindolinone		Product		Time (h)	Yield (%) ^b
	51	R	55	R		
1	51i	CH ₂ CH ₂ OH	55ai	CH ₂ CH ₂ OH	1	41 ^c
2	51j	3,4-Dimethoxybenzyl	55aj	3,4-Dimethoxybenzyl	1	95
3	51k	<i>tert</i> -Bu	55ak	<i>tert</i> -Bu	3	76
4	51l	Ph	55al	Ph	3	79
5	51m	H	55am	H	1	69

^a 上記の反応は **1a** (0.6 mmol), **51** (0.5 mmol), 炭酸セシウム (1.5 mmol) および DMF (5.0 mL) を用いて 120 °C 下 Table 2-16 内に記載の反応時間で行った. ^b 単離収率. ^c 目的物 **55ai** の他に, 副生成物 **91** (Scheme 2-36) が 20% で得られた.

2位窒素上に置換基を有する4-ヒドロキシイソインドリノン **51i–51l** および2位窒素上に置換基を有さない4-ヒドロキシイソインドリノン **51m** と2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) とを用いて、最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下反応を試みると、いずれの場合も短時間 (1–3 時間) で反応が完結して目的のジベンゾオキセピンラクタム **55ai–55am** が良好な収率で得られた (entry 1–5) . 2位窒素上に2-ヒドロキシエチル基を有する **51i** を用いた反応においては、目的のジベンゾオキセピンラクタム **55ai** が収率 41% で得られるとともに、副生成物として **91** が収率 20% で得られた (entry 1 および Scheme 2-36) . 副生成物 **91** が得られたのは、ジベンゾオキセピンラクタム **55ai** の1位窒素上に存在する2-ヒドロキシエチル基の水酸基プロトンが塩基条件下脱プロトン化を受け、アルコキシド体となることに起因していると考えた. つまり、そのアルコキシド体が系中に存在する小過剰の2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と S_NAr 反応が進行したことにより、副生成物 **91** が得られたものと考えている (Scheme 2-36) .



Scheme 2-36

本項では、2位窒素上に置換基を有する4-ヒドロキシイソインドリノン **51** を検討することで、ジベンゾオキセピンラクタム骨格のD環部の1位窒素上に多様な置換基を有する類縁体および無置換類縁体の合成に成功した (Figure 2-20) .

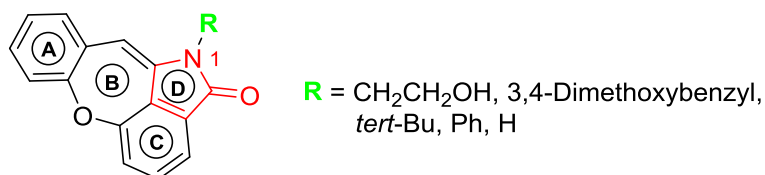
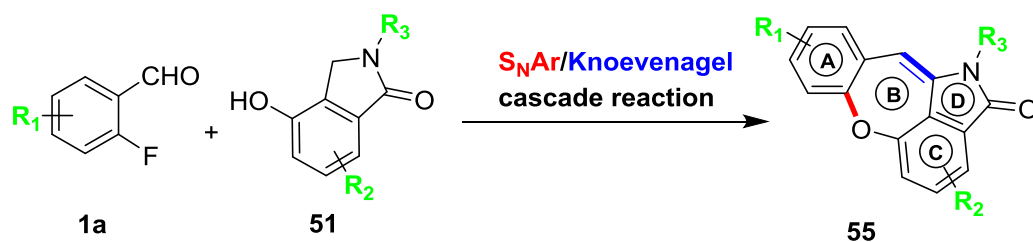


Figure 2-20

以上，第二項から第六項までの検討により， $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応を活用することで，ジベンゾオキセピンラクタム骨格の A, C および D 環部上に種々の置換基を有する類縁体の合成に成功し，ジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法を確立できた (Scheme 2-37) 。

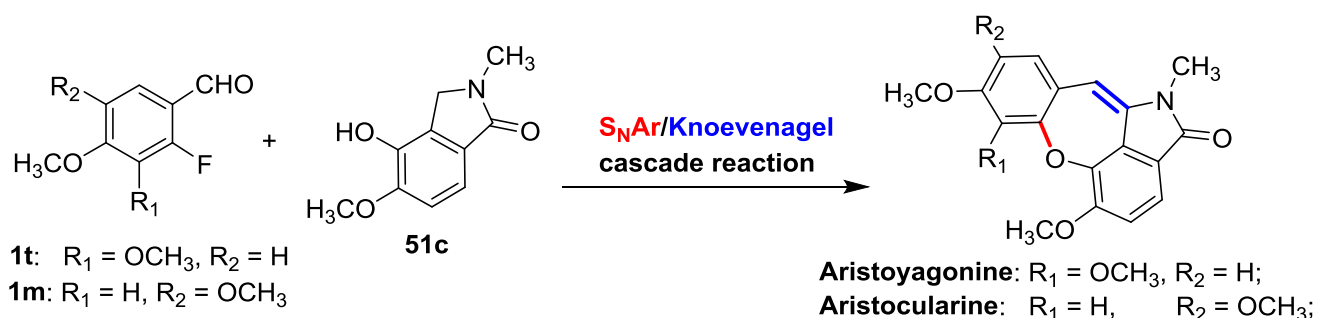


Scheme 2-37

2-3-7 Aristoyagonine および Aristocularine の合成

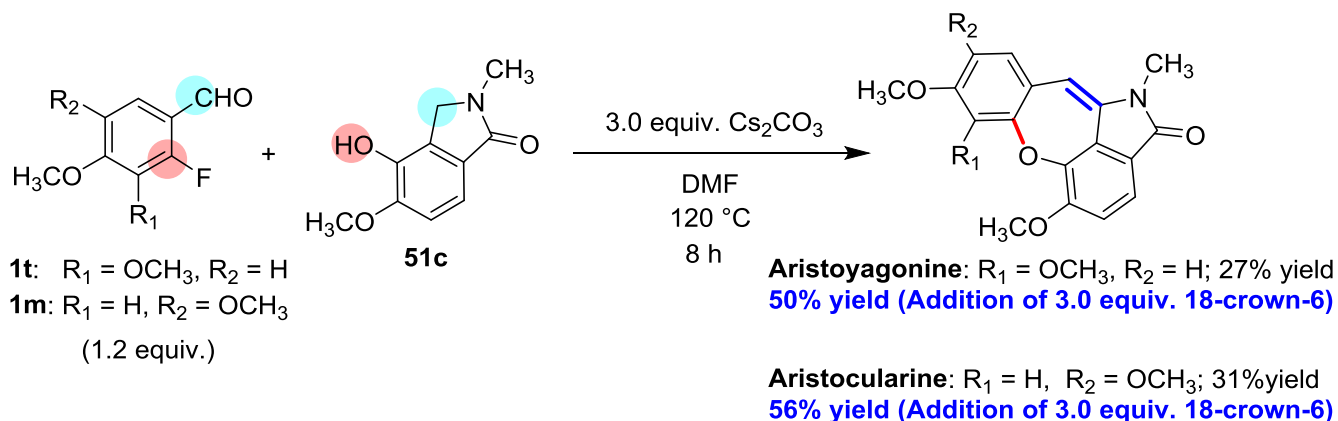
前項までの検討により， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用したジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法を確立した (Scheme 2-37)。

本項では，上記合成法の有用性を示す目的で，天然物である Aristoyagonine および 合成化合物 Aristocularine の合成を試みることにした。Aristoyagonine および Aristocularine の合成は，入手容易な 2-フルオロベンズアルデヒド **1t**⁷³⁾ または **1m** と，第五項で得た 4-ヒドロキシイソインドリノン **51c** (第二章，第三節，第五項，Table 2-13, entry 3) とを用いて， S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を適用することで達成できると考えた (Scheme 2-38)。



Scheme 2-38

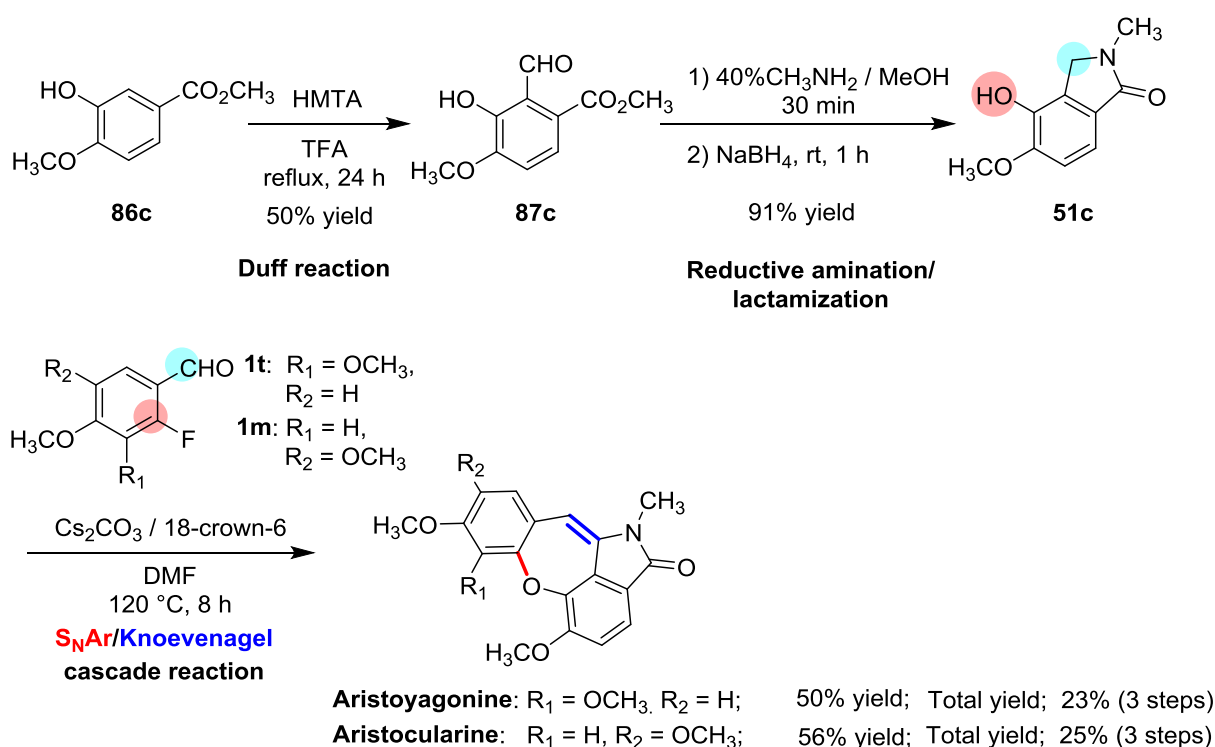
4-ヒドロキシイソインドリノン **51c** に対して，2-フルオロベンズアルデヒド **1t** または **1m** を 1.2 当量用いて最適条件 (炭酸セシウム/DMF/120 °C) 下 8 時間反応に付したところ，Aristoyagonine および Aristocularine をそれぞれ収率 27%，収率 31% で得ることに成功し，全合成を達成した (Scheme 2-39)。なお，既存合成法では，Aristoyagonine を入手容易な原料から全五工程で得るもの (Scheme 2-23 および Scheme 2-24) が最も短工程であったが，本合成法ではさらに二工程短い全三工程で Aristoyagonine の全合成を達成した。



Scheme 2-39

しかし，Aristoyagonine および Aristocularine の収率は満足できるものではなかったため，さらなる収率向上を目指して反応条件の再検討を試みた．種々の塩基 (K_2CO_3 , K_3PO_4)，溶媒 (DMA, DMSO, ピリジン)，反応温度 ($140\text{ }^\circ\text{C}$, $160\text{ }^\circ\text{C}$, $200\text{ }^\circ\text{C}$)，添加剤 (18-クラウン-6) および反応時間 (16 h, 24 h) などを変えて検討を試みたところ，最適条件 (炭酸セシウム/DMF/ $120\text{ }^\circ\text{C}$) にさらに 18-クラウン-6 を 3 当量加えた条件を適用することで，Aristoyagonine および Aristocularine の収率を向上させることに成功した (Scheme 2-39)．18-クラウン-6 を添加したことで Aristoyagonine および Aristocularine の収率が向上した要因は，第五項でも述べたように (第二章，第三節，第五項，Table 2-14, entry 2 および Scheme 2-32)，4-ヒドロキシイソインドリノン **51c** の 4 位フェノキシドと 5 位メトキシ基間で強固なキレート形成すると考えられる炭酸セシウム由来のセシウムカチオンを包接し取り除くことで，**51c** の 4 位フェノキシドの求核力を回復させ，2-フルオロベンズアルデヒド **1t** または **1m** との分子間 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応を円滑に進行させることができたためであると考えている．

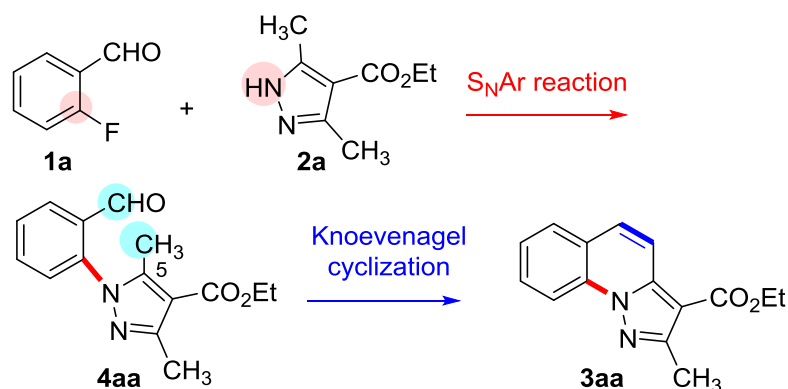
以上，新規 4-ヒドロキシイソインドリノン **51c** の合成法と $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ /Knoevenagel カスケード反応を利用したジベンゾオキセピンラクタム合成法を組み合わせることで，市販のフェノール **86c** から，保護基や遷移金属触媒を用いることもなく，全三工程で Aristoyagonine および Aristocularine の全合成を達成した (Scheme 2-40)．



Scheme 2-40

総括

本博士論文研究は、創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物の一つであるピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3aa** を one-pot で得る反応を見出したことを起点に発展させたものである。その反応は 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) とピラゾール **2a** との間で分子間 S_NAr 反応が進行したのち、中間体 **4aa** が得られ、その後に分子内 Knoevenagel 反応が進行するという S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の反応形式を呈していた (Scheme 5)。

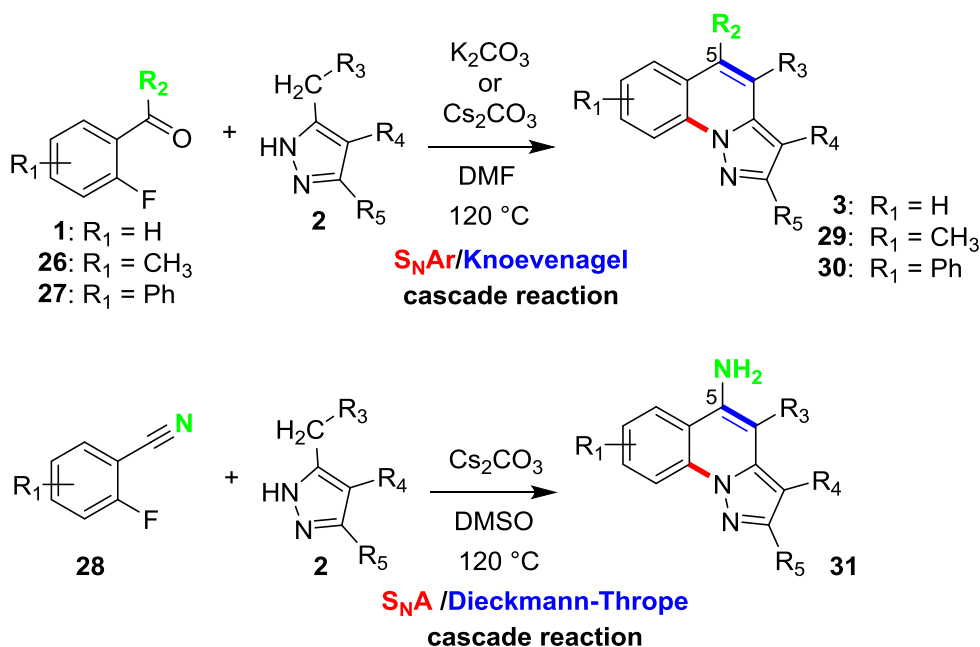


Scheme 5

以上の知見から、本カスケード反応を様々な 2-フルオロベンズアルデヒド **1** やピラゾール **2** に適用することで、創薬研究で要求される種々の置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を開発できると考えた。さらに、本カスケード反応は類似の反応機構で進行する反応基質の特性を見極め、適切な基質を選択することでピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類のみならず創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物群の合成にも適応できるとも考えた。これらの考えのもと、以下に示す研究を展開した。

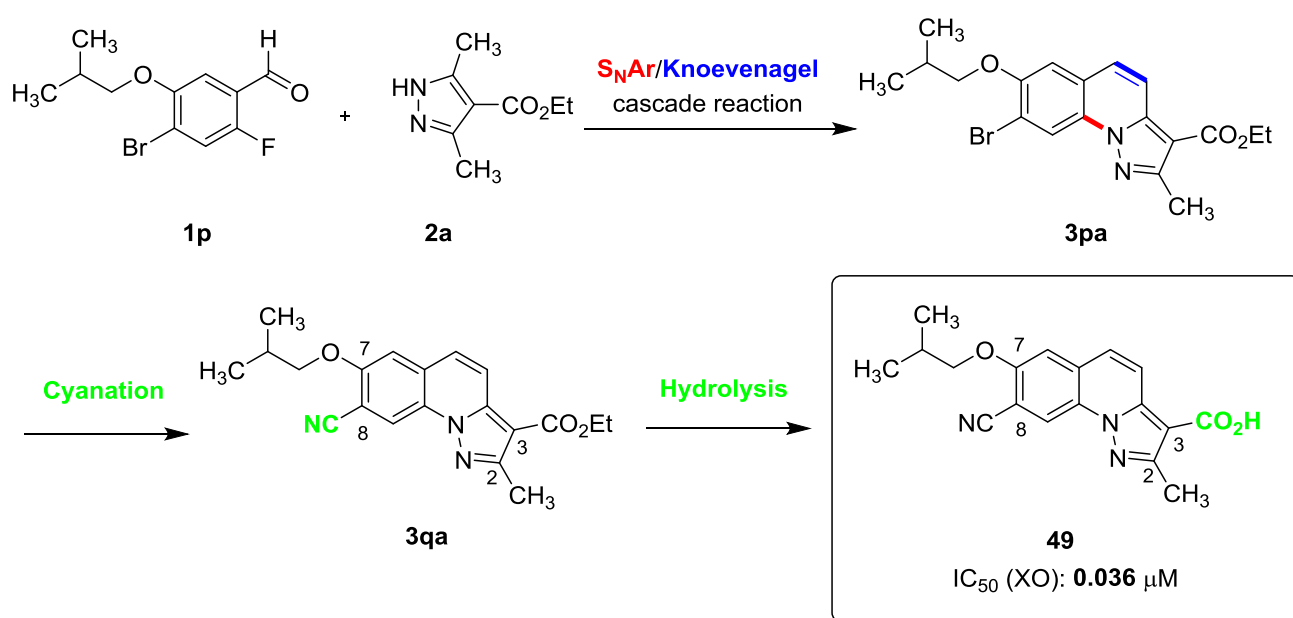
第一章では、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発を行った。さらに本合成法を活用して生物活性分子を見出す目的で、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する新規キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤の創製を行った。

2-フルオロベンズアルデヒド **1** およびピラゾール **2** との反応を種々検討した結果、多様な置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3** を得ることに成功した。さらに、反応基質の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を 2-フルオロアセトフェノン **26**, 2-フルオロベンゾフェノン **27**, 2-フルオロベンズニトリル **28** に替えて、本反応を試みることで、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の 5 位にメチル基、フェニル基およびアミノ基を有する類縁体を合成することができ、創薬研究で要求される種々の置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリンの効率的合成法の開発に成功した (Scheme 6)。



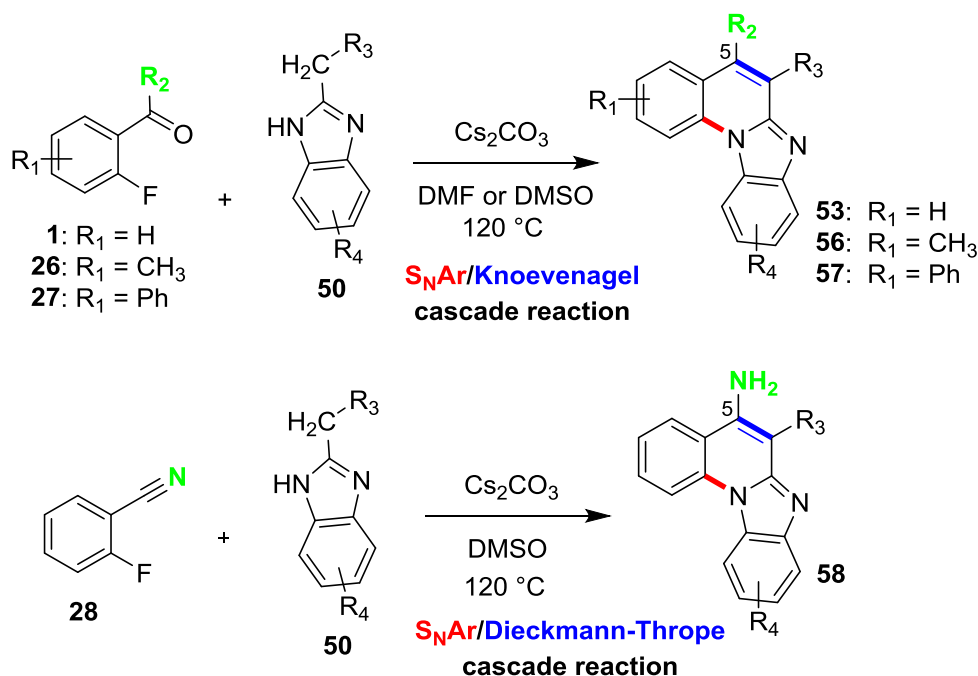
Scheme 6

続いて、上記で確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を活用して、生物活性分子の創製研究を試みた。具体的にはピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する新規 XO 阻害剤の創製を指向した。先行研究の情報をもとに設計した多官能性ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **49** を、本合成法を駆使することにより全三工程で難なく合成することに成功した (Scheme 7)。得られた **49** の XO 阻害活性を評価したところ、その IC₅₀ 値は 0.036 μM であった (Scheme 7)。この活性は陽性対照薬のひとつとして用いていた allopurinol と比較して 90 倍も強力で、さらに近年承認された febuxostat に匹敵ものであった。以上の実績から、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法の有用性を示すことができたとともに、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格が生物活性分子を創製するにあたり有用な骨格であることを示す一例を提示することもできた。



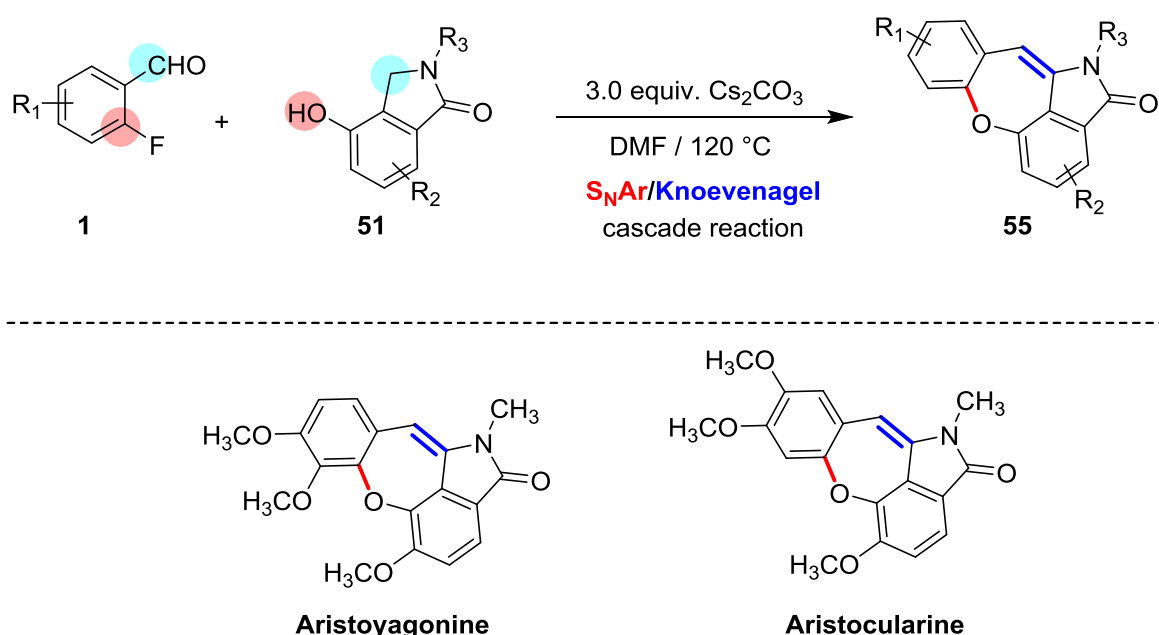
第二章では，第一章で確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の合成法で利用した S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を以下に述べる多環式芳香族複素環化合物群の合成法に適応した．

ベンズイミダゾール **50** を用いて 2-フルオロベンズアルデヒド **1** との反応を検討したところ，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格上に種々の置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体を合成することができた．さらに，反応基質の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** を 2-フルオロアセトフェノン **26**，2-フルオロベンゾフェノン **27**，2-フルオロベンズニトリル **28** に替えて反応を試みることで，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン骨格 B 環部 5 位にメチル基，フェニル基およびアミノ基を有する類縁体を合成することができ，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類の効率的合成法の開発に成功した (Scheme 8) ．



Scheme 8

最後に、4-ヒドロキシイソインドリノン **51** を用いて 2-フルオロベンズアルデヒド **1** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を検討したところ、多環式芳香族複素環化合物ジベンゾオキセピンラクタム **55** を短時間でかつ高収率で得ることができた。続いて詳細な基質一般性検討を行うことで、ジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法の開発に成功した。さらに、新規 4-ヒドロキシイソインドリノン **51** 合成法と本カスケード反応を利用した効率的合成法を活用することで、天然物 Aristoyagonine および細胞増殖抑制作用を有する Aristocularine の全合成を短工程で達成することができた (Scheme 9)。



Scheme 9

以上述べてきたように、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を利用した手法はピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類を効率的に得るものに留まらず、創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類やジベンゾオキセピンラクタム類の効率的な合成にも適応可能であることが明らかとなった。さらには、本カスケード反応を活用することで、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を有する XO 阻害剤の創製や天然物である Aristoyagonine の短工程による全合成にも成功した。以上の実績から、今後、本カスケード反応を活用することで、さらなる生物活性化合物の創製が期待でき、本カスケード反応が創薬化学の進展のみならず、臨床薬学にも貢献するものと期待する。

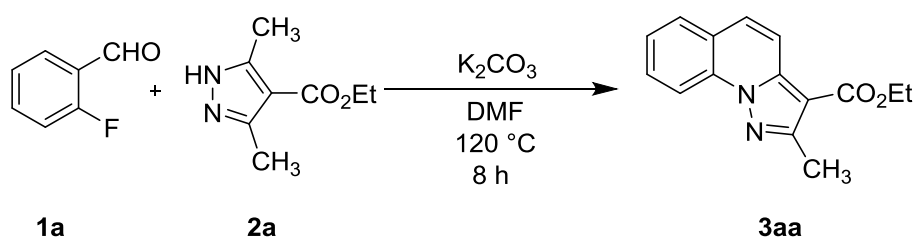
実験の部

実験に用いた試薬および溶媒は、和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社、Sigma-Aldrich株式会社、Enamine LtdおよびCOMBI-BLOCKS社からそれぞれ購入した。融点測定 (Mp.) には、ヤナコMP-J3微量融点測定装置を用い、融点は未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルの測定には、日本分光FT/IR-620型赤外分光光度計を用いた。蛍光スペクトルの測定には、島津RF-5300型分光蛍光光度計を用いた。¹H-NMRスペクトルの測定には、日本電子JNM-ECP-400型スペクトロメーター (400 MHz)、Bruker DPX-400型スペクトロメーター (400 MHz) およびBruker AVANCE400III NanoBay型スペクトロメーター (400 MHz) を使用した。¹³C-NMRスペクトルの測定には、Bruker DPX-400型スペクトロメーター (100 MHz) およびBruker AVANCE400III NanoBay型スペクトロメーター (100 MHz) を使用した。¹H-NMRスペクトルと¹³C-NMRスペクトルにおける化学シフトは、 δ ppmで表記し、¹H-NMRスペクトルでは、内部標準物質としてCDCl₃中のCHCl₃ (7.26 ppm) およびd₆-DMSO中のDMSO (2.50 ppm) を用いた。¹³C-NMRスペクトルでは、内部標準物質としてCDCl₃中のCHCl₃ (77.0 ppm) およびd₆-DMSO中のDMSO (39.5 ppm) を用いた。また、スピン結合定数は、*J*値 (Hz) で示し、1重線 (s)、2重線 (d)、3重線 (t)、4重線 (q)、5重線 (quint)、2重2重線 (dd)、3重2重線 (ddd)、多重線 (m)、広幅線 (brs) で表記した。質量分析スペクトル (MS) の測定には、日本電子GCmate型スペクトロメーターを使用した。高分解能エレクトロスプレー質量分析スペクトル (HRESIMS) の測定には、Micromass社のLCT型スペクトロメーターを使用した。元素分析の測定には、Elemental Vavio ELを使用した。X線構造解析には、MAC Science社のDIP2020 Image plateを使用した。カラムクロマトグラフィーの吸着剤には、関東化学シリカゲル 60N (63-210 μ m) を用い、薄層クロマトグラフィー (TLC) には、Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) を使用した。液相合成装置として、東京理科器械株式会社のChemiStation (PPS-5511) を使用した。マイクロウェーブ発生装置として、Biotage社のInitiator+を使用した。*In vitro* XO阻害活性評価で使用した紫外線可視分光光度計は、コロナ電気株式会社のMTP-810マイクロプロレートリーダーを使用した。

序章 実験の部

< Scheme 2に関する実験 >

Ethyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3aa**)

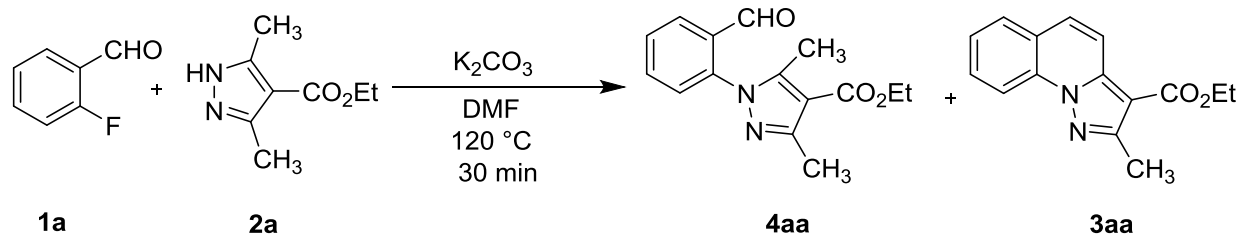


アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加え，120 °C下，8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aa**を203 mg (80% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp 84–85 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1698, 1617, 1561, 1549, 1272, 1124. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.31, 154.25, 140.25, 133.98, 129.99, 128.37, 127.84, 125.15, 123.42, 116.94, 115.85, 104.06, 59.85, 14.56, 14.51. MS (EI^+) m/z 254 [M] $^+$, 209 [base] $^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ requires 255.1134, found 255.1134. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02. Found: C, 70.72; H, 5.62; N, 10.91.

< Scheme 3に関する実験 >

Ethyl 1-(2-formylphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (4aa)



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加え、120 °C下、0.5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で溶出し、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aa**を94 mg (37% 収率) 淡黄色結晶として得た。さらに同条件下にて溶出すると1-フェニルピラゾール**4aa**を18 mg (7% 収率) 淡黄色結晶として得た。

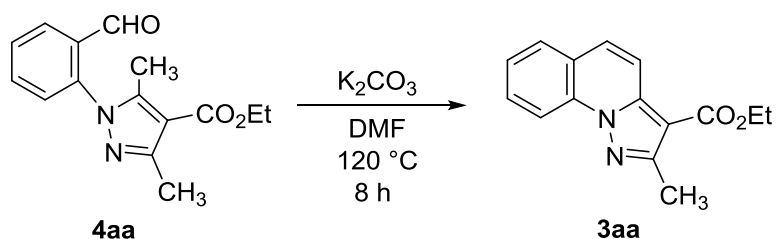
なお、[1,5-*a*]キノリン**3aa**の機器データは、Scheme 2で得た Ethyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3aa**)のものと一致した。

Ethyl 1-(2-formylphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (4aa)

Mp 100–102 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1701. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.64 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (brt, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 188.89, 164.22, 152.11, 146.40, 140.38, 134.47, 132.51, 129.80, 128.87, 128.03, 111.13, 59.96, 14.39, 14.25, 12.26. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 273.1239, found 273.1234. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29. Found C, 66.04; H, 5.98; N, 10.01.

< Scheme 3に関する実験 >

Ethyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3aa)



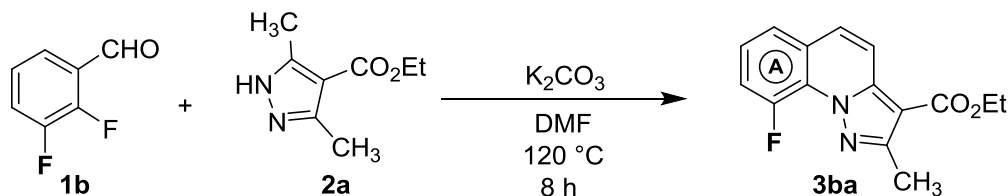
アルゴン気流下，1-フェニルピラゾール**4aa**（18 mg, 0.07 mmol）のDMF（1.0 mL）溶液に，炭酸カリウム（28 mg, 0.21 mmol）を順次加えて120 °C下8時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で溶出し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aa**を15 mg（84% 収率）淡黄色結晶として得た．

なお，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aa**の機器データは，Scheme 2で得られたEthyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3aa**)のものと一致した．

第一章 第三節 第一項 実験の部

< Table 1-2に関する実験 >

A環部に置換基を有するピラゾロ[1,5-a]キノリン類3の合成法



アルゴン気流下, 2-フルオロベンズアルデヒド **1b** (142 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール **2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下8時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, ピラゾロ[1,5-a]キノリン **3ba** を166 mg (61% 収率) 無色結晶として得た.

Ethyl 9-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**3ba**)

Mp $121\text{--}126\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1696, 1571, 1551, 1324, 1272, 1228, 1105. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.13 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.09, 154.68 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 5.0 Hz), 152.20 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 257 Hz), 141.45, 127.46 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 2.0 Hz), 126.43, 125.01 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 7.6 Hz), 124.08 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 4.2 Hz), 123.39 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 7.9 Hz), 117.88, 116.97 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 20.5 Hz), 103.64, 59.99, 14.70, 14.45. MS (EI^+) m/z 272 [M] $^+$, 227 [base] $^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ requires 273.1039, found 273.1034. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: C, 66.17; H, 4.81; N, 10.29. Found: C, 66.06; H, 4.92; N, 10.26.

上記と類似の操作を行い, ピラゾロ[1,5-a]キノリン類 **3ca–3oa**を得た.

Ethyl 7-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**3ca**)

Prepared from **1c** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 64%.

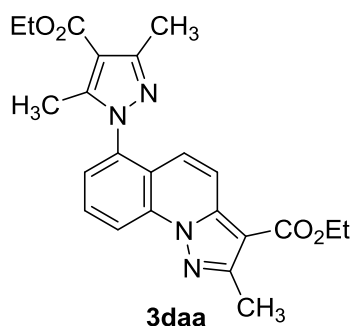
Colorless solid. Mp $145\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1700, 1566, 1436, 1241, 1123, 808.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.59 (dd, $J = 9.1\text{ Hz}$, 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.17, 159.77 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 246 Hz), 154.26,

139.74, 130.66, 126.94 (d, $^4J_{CF}$, 3.1 Hz), 124.56 (d, $^3J_{CF}$, 8.9 Hz), 118.46 (d, $^2J_{CF}$, 24.8 Hz), 118.30, 118.00 (d, $^3J_{CF}$, 8.7 Hz), 112.88 (d, $^2J_{CF}$, 22.6 Hz), 104.32, 59.93, 14.50, 14.47. HR-MS (ESI) calcd for $C_{15}H_{14}N_2O_2F$ $[M+H]^+$ requires 273.1039, found 273.1035. Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}N_2O_2F$: C, 66.17; H, 4.81; N, 10.29. Found: C, 66.04; H, 5.06; N, 10.51.

Ethyl 6-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3da**)

Prepared from **1d** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 12%. Pale yellow solid. Mp 102–104 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1699, 1615, 1454, 1268, 1108, 791, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.12, 158.85 (d, $^1J_{CF}$, 253 Hz), 154.66, 140.32, 134.85 (d, $^3J_{CF}$, 6.2 Hz), 130.22 (d, $^3J_{CF}$, 9.2 Hz), 120.14 (d, $^3J_{CF}$, 5.4 Hz), 117.32 (d, $^4J_{CF}$, 1.3 Hz), 113.66 (d, $^2J_{CF}$, 19.3 Hz), 111.74 (d, $^3J_{CF}$, 4.0 Hz), 110.14 (d, $^2J_{CF}$, 19.9 Hz), 104.68, 60.00, 14.53, 14.50. MS (EI^+) m/z 272 $[M]^+$, 227 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{15}H_{14}N_2O_2F$ $[M+H]^+$ requires 273.1039, found 273.1034. Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}N_2O_2F$: C, 66.17; H, 4.81; N, 10.29. Found: C, 66.01; H, 5.00; N, 10.13. In the experiment, the $S_N\text{Ar}$ adduct **3daa** (Scheme 1-10) was isolated in 36% yield.



Ethyl

6-[4-(ethoxycarbonyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3daa**, an adduct of **3da** with **2a**)

Pale yellow solid. Mp 161–164 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1703, 1263, 1108. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.41–4.33 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.43–1.38 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.39, 164.00, 154.88, 152.06, 146.52, 140.02, 135.78, 134.67, 129.52, 124.46, 122.34, 121.18, 118.76, 117.49, 110.70, 104.79, 60.02, 59.94, 30.90, 14.53, 14.45, 14.39, 12.09. MS (EI^+) m/z 420 $[M]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{23}H_{25}N_4O_4$ $[M+H]^+$ requires 421.1876, found 421.1876. Anal. Calcd for $C_{23}H_{24}N_4O_4$: C, 65.70; H, 5.75; N, 13.33. Found: C, 65.75; H, 5.72; N, 13.05.

Ethyl 7-bromo-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ea)

Prepared from **1e** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 63%. Pale yellow solid. Mp 164–167 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1699, 1122, 813. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.07, 154.54, 140.04, 132.94, 132.74, 130.51, 126.52, 124.81, 118.47, 118.23, 117.66, 104.54, 59.99, 14.51, 14.49. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 333.0239, found 333.0239. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: C, 54.07; H, 3.93; N, 8.41. Found: C, 54.19; H, 3.97; N, 8.61.

Ethyl 7-cyano-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3fa)

Prepared from **1f** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 47%. Pale brown solid. Mp 220–224 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2227, 1697, 1613, 1542, 1431, 1324, 1270, 1159, 1124, 814. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.81, 155.49, 140.83, 135.73, 133.36, 132.02, 126.55, 123.21, 119.13, 118.21, 117.22, 108.92, 105.47, 60.22, 14.57, 14.47. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 280.1086, found 280.1081. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 68.81; H, 4.69; N, 15.05. Found: C, 68.79; H, 4.76; N, 15.09.

Ethyl 2-methyl-7-(trifluoromethyl) pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ga)

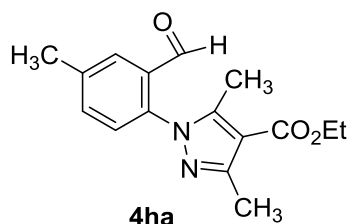
Prepared from **1g** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 71%, 42% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Yellow solid. Mp 135–139 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1702, 1316, 1113. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.95, 155.02, 140.67, 135.44, 127.32 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 33.0 Hz), 127.27, 126.17 (q, $^3J_{\text{CF}}$, 3.2 Hz), 125.92 (q, $^3J_{\text{CF}}$, 4.0 Hz), 125.23 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 272.0 Hz), 122.83, 118.52, 116.79, 104.97, 60.08, 14.54, 14.47. MS (EI^+) m/z 322 $[\text{M}]^+$, 277 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 323.1007, found 323.1007. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$: C, 59.63; H, 4.07; N, 8.09. Found: C, 59.66; H, 4.35; N, 8.28.

Ethyl 2,7-dimethyl-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ha)

Prepared from **1h** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 27%, 50% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 103–104 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1697, 823. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.40

(q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.33, 154.01, 139.90, 134.90, 132.14, 131.46, 127.83, 127.62, 123.43, 116.80, 115.60, 103.75, 59.76, 21.12, 14.50, 14.49. MS (EI^+) m/z 268 $[\text{M}]^+$, 223 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 285.1290, found 269.1292. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 71.41; H, 5.88; N, 10.42.

In the experiment through conditions using K_2CO_3 , the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ adduct **4ha** (Scheme 1-11) was isolated in 14% yield.



Ethyl 1-(2-formyl-4-methylphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (**4ha**)

Pale yellow oil. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.59 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 189.39, 164.53, 152.20, 146.67, 140.47, 138.30, 135.41, 132.38, 129.26, 128.14, 111.15, 60.14, 21.38, 14.63, 14.51, 12.47. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 287.1396, found 287.1395.

Ethyl 9-methoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**3ia**)

Prepared from **1i** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 52% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 101–105 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1697, 1566, 1271, 1098. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.44–7.43 (m, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.35, 154.04, 150.34, 141.96, 128.39, 126.28, 125.30, 125.21, 121.07, 117.34, 112.82, 102.93, 59.87, 57.24, 15.02, 14.46. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 285.1239, found 285.1239. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 67.51; H, 5.58; N, 10.04.

Ethyl 8-methoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**3ja**)

Prepared from **3j** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 61% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Pale yellow solid. Mp 122–124 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1697, 1616, 1549, 1217, 1108. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.33, 161.37, 154.33, 140.67, 135.25, 129.64, 127.61,

117.48, 115.93, 114.02, 103.55, 97.13, 59.75, 55.86, 14.57, 14.50. HR-MS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ requires 285.1239, found 285.1242. Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_3$: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 67.76; H, 5.46; N, 9.88.

Ethyl 7-methoxy-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ka)

Prepared from **1k** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 24%, 63% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Pale yellow solid. Mp 119–122 °C. IR (neat): ν_{max}/cm^{-1} 1690, 1272, 1127, 806. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 164.33, 156.94, 153.86, 139.26, 128.88, 127.32, 124.43, 119.68, 117.35, 117.24, 108.78, 103.61, 59.74, 55.61, 14.50, 14.47. MS (EI^+) m/z 284 $[M]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ requires 285.1239, found 285.1238. Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_3$: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 67.69; H, 5.70; N, 9.83.

Ethyl 6-methoxy-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3la)

Prepared from **1l** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 38% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 132–133 °C. IR (neat): ν_{max}/cm^{-1} 1701, 1617, 1105, 789. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 164.49, 156.19, 154.45, 140.62, 134.87, 130.51, 122.43, 115.62, 114.82, 108.22, 104.87, 103.81, 59.90, 56.00, 14.67, 14.62. HR-MS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ requires 285.1239, found 285.1230.

Ethyl 7,8-dimethoxy-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ma)

Prepared from **1m** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 36% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). White solid. Mp 150–152 °C. IR (neat): ν_{max}/cm^{-1} 1692, 1247, 1112. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 164.41, 154.11, 152.09, 147.86, 139.77, 129.46, 127.01, 117.29, 114.67, 107.84, 103.10, 97.43, 59.69, 56.50, 56.12, 14.53 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $C_{17}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$ requires 315.1345, found 315.1345. Anal. Calcd for $C_{17}H_{19}N_2O_4$: C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91. Found: C, 64.71; H, 5.79; N, 8.74.

Ethyl 6-chloro-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3oa)

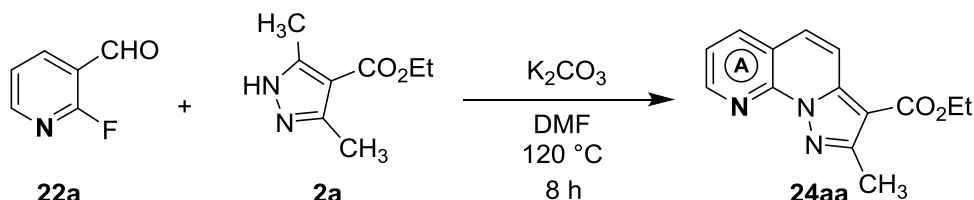
Prepared from **1o** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3ba**. Yield: 17%, 24%

(from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 116–118°C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1705, 1613, 1127, 1092, 791. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.05, 154.76, 140.03, 134.91, 132.65, 129.82, 125.60, 123.93, 121.45, 117.87, 114.84, 104.47, 59.98, 14.51, 14.48. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 289.0744, found 289.0740.

第一章 第三節 第二項 実験の部

< Table 1-3に関する実験 >

A環部がピリジン環であるピラゾロナフチリジン類**24**の合成法



アルゴン気流下、2-フルオロニコチンアルデヒド (**22a**) (125 mg, 1.0 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、ピラゾール **2a** (202 mg, 1.20 mmol) および炭酸カリウム (480 mg, 3.00 mmol) を順次加えて $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下 8 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、ピラゾロナフチリジン **24aa** を 130 mg (51% 収率) 無色結晶として得た。

Ethyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*][1,8]naphthyridine-3-carboxylate (**24aa**)

Prepared from **22a** or **22b** and **2a** in an analogous manner for preparation of **3aa**. Yield: 51% (for **22a**), 41% (for **22b**). Mp $125\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1700, 1619, 1550, 1414, 1109. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.88 (dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.7\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.98, 155.37, 150.58, 143.87, 142.03, 137.11, 126.55, 121.37, 118.38, 118.26, 105.37, 60.05, 14.63, 14.41. MS (EI^+) m/z 255 $[\text{M}]^+$, 210 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 278.0905, found 278.0903.

ピラゾロナフチリジン**24aa**と類似の操作を行い、ピラゾロナフチリジン**24ca**を得た。

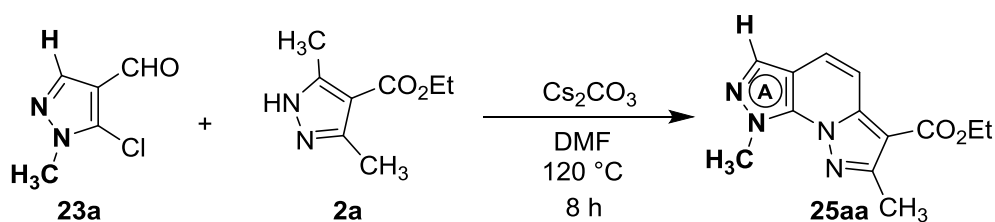
Ethyl 2-methylpyrazolo[1,5-*a*][1,7]naphthyridine-3-carboxylate (**24ca**)

Prepared from **22ca** and **2a** in an analogous manner for preparation of **24aa**. Yield: 2%, 68% (from conditions using microwave heating at $200\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min instead of conventional heating at $120\text{ }^\circ\text{C}$ for 8 h). Pale brown solid, Mp $118\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1695, 1549, 1431, 1276, 1128. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.94 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$,

2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.82, 154.86, 144.47, 140.28, 139.68, 129.33, 127.81, 125.53, 121.89, 120.54, 105.34, 60.13, 14.46, 14.45. EI^+ m/z 255 $[\text{M}]^+$, 210 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 256.1086, found 256.1085.

< Table 1-4 に関する実験 >

A環部がピラゾール環であるジピラゾロピリジン類**25**の合成法



アルゴン気流下，ピラゾールアルデヒド **23a**³³⁾ (145 mg, 1.0 mmol) の DMF (5 mL) 溶液にピラゾール **2a** (202 mg, 1.20 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120 °C 下 8 時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した．合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）で精製し，ジピラゾロピリジン **25aa** を 116 mg (45% 収率) 無色結晶として得た．

Ethyl 1,7-dimethyl-1H-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*e*]pyridine-6-carboxylate (**25aa**)

Mp 91–93 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.47, 155.34, 142.70, 135.51, 134.31, 122.20, 111.86, 111.13, 103.13, 60.12, 38.87, 14.79, 14.72. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 259.1195, found 259.1193.

ジピラゾロピリジン**25aa**と類似の操作を行い，ジピラゾロピリジン類縁体**25ba**，**25ca** および**25da**を得た．

Ethyl 1,3,7-trimethyl-1H-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*e*]pyridine-6-carboxylate (**25ba**)

Prepared from **23b** and **2a** in an analogous manner for preparation of **25aa**. Yield: 49%.

Colorless solid. Mp 140–142 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1698, 1632, 1505, 1267, 1106. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100

MHz) δ : 164.29, 155.08, 142.95, 142.50, 135.62, 121.51, 110.53, 110.08, 102.64, 59.83, 38.05, 14.58, 14.49, 12.09. MS (EI⁺) m/z 272 [M]⁺. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺ requires 273.1352, found 273.1349. Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₄O₂: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58. Found: C, 61.73; H, 5.76; N, 20.54.

Ethyl 1-benzyl-3,7-dimethyl-1H-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*e*]pyridine-6-carboxylate (25ca)

Prepared from **23c** and **2a** in an analogous manner for preparation of **25aa**. Yield: 27%.

Colorless solid. Mp 128–130 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1699, 1627, 1505, 1252, 1119, 1088.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.30–7.21 (m, 3H), 6.13 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 164.35, 155.12, 143.80, 142.62, 137.31, 135.29, 128.55 (2C), 128.18 (2C), 127.73, 121.52, 110.74, 110.35, 102.74, 59.85, 53.85, 14.68, 14.52, 12.18. MS (EI⁺) m/z 348 [M]⁺, 91 [base]⁺. HR-MS (ESI) calcd for C₂₀H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺ requires 349.1665, found 349.1663. Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₄O₂: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 69.03; H, 5.78; N, 16.08.

Ethyl

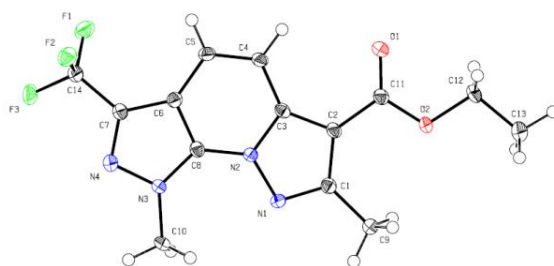
1,7-dimethyl-3-(trifluoromethyl)-1H-dipyrazolo[1,5-*a*:4',3'-*e*]pyridine-6-carboxylate (25da)

Prepared from **23d** and **2a** in an analogous manner for preparation of **25aa**. Yield: 63%

Colorless solid. Mp 148–150 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1702, 1509, 1266, 1180, 1120, 1091.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 4.41 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.84, 155.60, 142.35, 135.64, 135.33 (q, ² J_{CF} , 39.3 Hz), 121.05 (q, ¹ J_{CF} , 269.3 Hz), 120.12, 113.92, 107.93, 103.86, 60.16, 39.47, 14.49, 14.42. MS (EI⁺) m/z 326 [M]⁺, 281 [base]⁺. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄N₄O₂F₃ [M+H]⁺ requires 327.1069, found 327.1064. Anal. Calcd for C₁₄H₁₃N₄O₂F₃: C, 51.54; H, 4.02; N, 17.17. Found: C, 51.36; H, 4.28; N, 17.16.

Compound **25da**のX線結晶構造解析データ



Empirical formular C₁₄ H₁₃ F₃ N₄ O₂

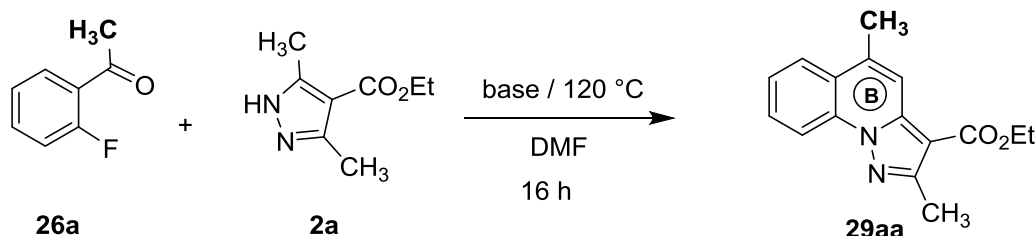
Formula weight 326.28

Temperature	90 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 8.0135(7) Å	$\alpha = 90^\circ$.
Unit cell dimensions	b = 15.0651(13) Å	$\beta = 90.2910(10)^\circ$.
Unit cell dimensions	c = 22.7939(19) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2751.7(4) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.575 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.136 mm ⁻¹	
F(000)	1344	
Crystal size	0.27 x 0.18 x 0.07 mm ³	
Theta range for data collection	2.24 to 25.03°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 17, -27 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	12930	
Independent reflections	4837 [R (int) = 0.0287]	
Completeness to theta = 25.03°	99.6 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9906 and 0.9643	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4837 / 0 / 421	
Goodness-of-fit on F ²	1.034	
Final R indices [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0967	
R indices (all data)	R1 = 0.0501, wR2 = 0.1018	
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.283 e.Å ⁻³	

第一章 第四節 実験の部

< Table 1-5, entry 1に関する実験 >

Ethyl 2, 5-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**29aa**)



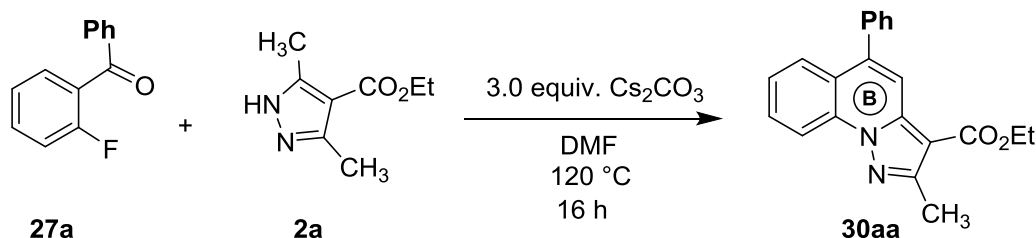
Condition A: アルゴン気流下, 2-フルオロアセトフェノン (**26a**) (138 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下, 16時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, 5-メチルピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**29aa**を168 mg (62% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Condition B: 塩基として炭酸カリウムを使用する替わりに炭酸セシウムを使用し, その他の反応条件を*Condition A*と同じにして反応および精製を行ったところ, 5-メチルピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**29aa**を210 mg (78% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Mp 121–123 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1697, 1624, 1126, 1090. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.41, 153.96, 140.08, 135.36, 133.57, 129.60, 125.03, 124.91, 123.62, 116.20, 116.04, 103.11, 59.72, 19.37, 14.59, 14.51. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 269.1290, found 269.1294.

< Table 1-5, entry 2に関する実験 >

Ethyl 2-methyl-5-phenylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (30aa)

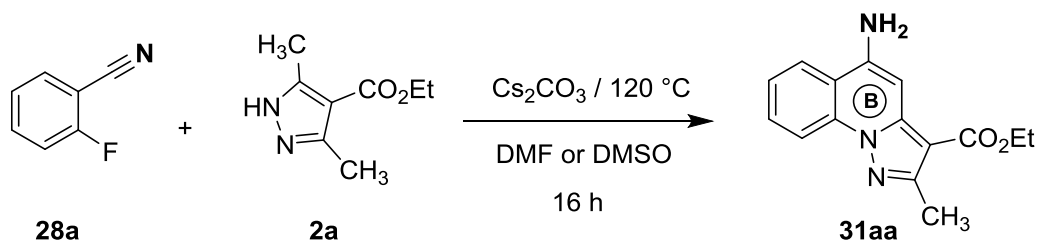


アルゴン気流下, 2-フルオロベンゾフェノン (**27a**) (200 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて 120°C 下16時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, 5-フェニルピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**30aa**を182 mg (55% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Mp $147\text{--}148^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1698, 1611, 1113. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.68 (dd, $J = 8.5$ Hz, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.3$ Hz, 0.92 Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 7.2$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 5H), 7.43 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.32, 154.38, 140.45, 139.73, 138.27, 133.98, 129.87, 129.63 (2C), 128.53 (2C), 128.26, 127.31, 124.96, 122.74, 116.83, 116.07, 104.09, 59.82, 14.63, 14.52. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 331.1447, found 331.1449.

< Scheme 1-15に関する実験 >

Ethyl 5-amino-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (31aa)



Condition A: アルゴン気流下, 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) (121 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg,

3.0 mmol) を順次加えて120 °C下16時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製し、5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31aa**を124 mg (46% 収率) 黄色結晶として得た。

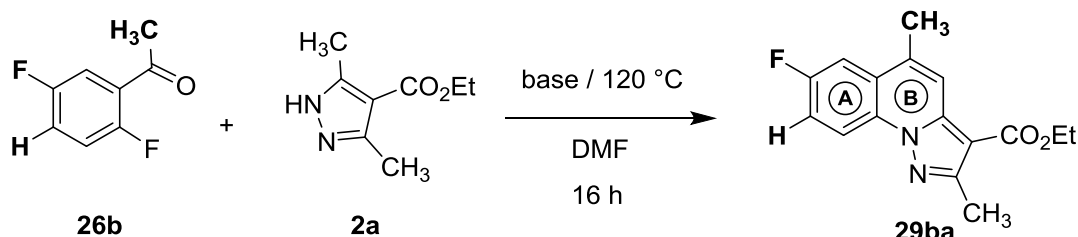
Condition B: 溶媒としてDMFを使用する代わりにDMSOを使用し、その他の反応条件を*Condition A*と同じにして反応および精製を行ったところ、5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31aa**を175 mg (65% 収率) 黄色結晶として得た。

Mp 166–168 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3207, 1649, 1604, 1097. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75–7.69 (m, 2H), 7.46 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.76, 154.22, 142.38, 142.14, 134.09, 130.15, 124.44, 121.69, 116.75, 116.53, 101.10, 95.75, 59.46, 14.72, 14.59. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 270.1243, found 270.1242.

第一章 第五節 実験の部

< Table 1-6に関する実験 >

A環部の7位または8位に置換基を有し、B環部の5位にメチル基を有するピラゾロ[1,5-a]キノリン類29の合成



Condition A: アルゴン気流下、2-フルオロアセトフェノン **26b** (156 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下16時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、5-メチルピラゾロ[1,5-a]キノリン**29ba**を100mg (35% 収率) 淡黄色結晶として得た。

Condition B: 塩基として炭酸カリウムを使用する代わりに炭酸セシウムを使用し、その他の反応条件を**Condition A**と同じにして反応および精製を行ったところ、5-メチルピラゾロ[1,5-a]キノリン**29ba**を126 mg (44% 収率) 淡黄色結晶として得た。

Ethyl 7-fluoro-2,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (29ba)

Mp 143–144 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1698, 1566, 1235, 1147; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.59 (dd, $J = 9.2$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.30, 159.78 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.4$ Hz), 153.97, 139.60, 134.54 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 130.24, 125.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz), 118.14 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz), 117.84, 117.38, 110.13 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$ Hz), 103.34, 59.82, 19.33, 14.51 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 287.1196, found 287.1191.

上記と同様の操作を行い、5-メチルピラゾロ[1,5-a]キノリン類**29ca**および**29da**を得た。

Ethyl 7-trifluoromethyl-2,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (29ca)

Prepared from **26c** and **2a** in an analogous manner for preparation of **29ba**. Yield: 80% for *condition A*, 45% for *condition B*. Pale yellow solid. Mp 130–131 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$

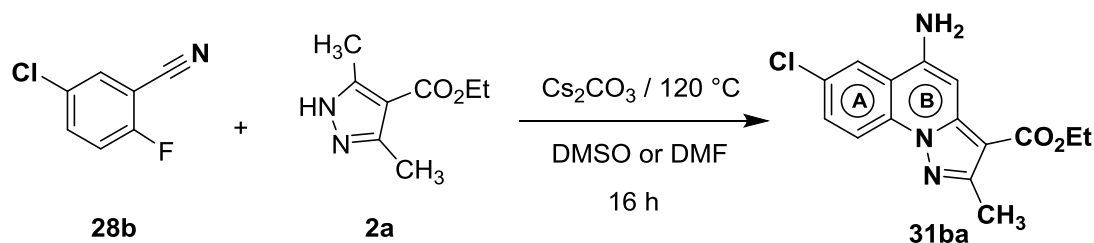
1696, 1624, 1541, 1313, 1159, 1119. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.07, 154.72, 140.52, 135.10, 134.92, 126.97 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 125.82 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 124.00 (q, $^1J_{\text{CF}} = 270.0$ Hz), 123.21, 122.66 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 117.59, 116.94, 103.99, 59.97, 19.25, 14.57, 14.48. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 337.1164, found 337.1165.

Ethyl 8-methoxy-2,5-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**29da**)

Prepared from **26d** and **2a** in an analogous manner for preparation of **29ba**. Yield: 13% for *condition A*, 55% for *condition B*. Pale yellow solid, Mp 150–152 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1697, 1617, 1541, 1223, 1127. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.48, 161.01, 154.09, 140.72, 135.47, 134.94, 126.47, 117.68, 115.48, 113.66, 102.70, 97.35, 59.67, 55.83, 19.36, 14.64, 14.53. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 299.1396, found 299.1390.

< Table 1-7に関する実験 >

A環部の7位に置換基を有し、B環部の5位にアミノ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類**31**の合成



Condition C: アルゴン気流下、2-フルオロベンゾニトリル**28b** (156 mg, 1.0 mmol) のDMSO (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2a** (202 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下、16時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31ba**を155 mg (51% 収率) 黄色結晶として得た。

Condition D: 溶媒としてDMSOを使用する代わりにDMFを使用し、その他の反応条件を*Condition C*と同じにして反応および精製を行ったところ、5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31ba**を91 mg (30% 収率) 黄色結晶として得た。

Ethyl 5-amino-7-chloro-2-methyl-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (31ba)

Mp 251–253 °C. IR (neat): ν_{\max} / cm^{-1} 3438, 3196, 1650, 1603, 1552, 1344, 1123. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.35–8.33 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.71 (brs, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 163.45, 153.23, 144.41, 142.30, 132.06, 130.25, 128.85, 123.07, 117.63(2C), 99.09, 92.44, 58.82, 14.40 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 304.0853, found 304.0854.

上記と同様の操作を行い、5-アミノピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**31ca–31fa**を得た。

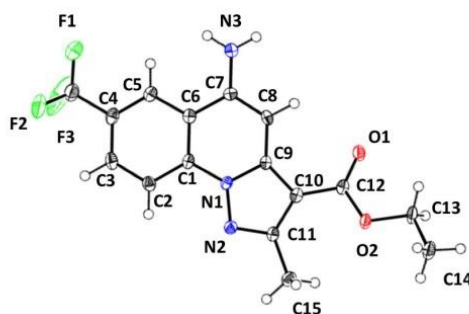
Ethyl 5-amino-7-bromo-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (31ca)

Prepared from **28cc** and **2a** in an analogous manner for preparation of **31ba**. Yield: 70% for *condition C*. Yellow solid. Mp. 244–246 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3453, 3340, 3202, 1649, 1617, 1546, 1148, 1124, 1104, 1103. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 163.46, 153.28, 144.36, 142.34, 133.02, 132.38, 126.10, 118.04, 117.84, 116.97, 99.12, 92.42, 58.84, 14.42 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 348.0348, found 348.0346.

Ethyl 5-amino-7-trifluoromethyl-2-methyl-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (31da)

Prepared from **28d** and **2a** in an analogous manner for preparation of **31ba**. Yield: 31% for *condition C*, 38% for *condition D*. Yellow solid. Mp 249–251 °C; IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3335, 3228, 1655, 1630, 1611, 1129. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.49 (brs, 2H), 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 163.41, 153.90, 145.12, 143.12, 135.18, 126.31(q, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.0 Hz), 124.85 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.0 Hz), 124.26 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 271.0 Hz), 121.86 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 4.0 Hz), 116.83, 116.15, 99.32, 92.55, 58.92, 14.44, 14.48. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 338.1116, found 338.1118.

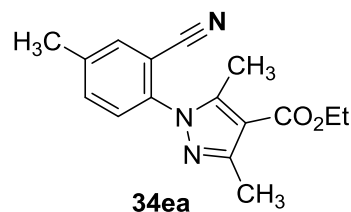
Compound **31da**のX線結晶構造解析データ



$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$	$F(000) = 1392$
$M_r = 337.30$	$D_x = 1.477 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/n$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Hall symbol: $-P\ 2_1n$	Cell parameters from 3504 reflections
$a = 13.892\ (4) \text{ \AA}$	$\theta = 2.6\text{--}27.3^\circ$
$b = 8.258\ (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
$c = 26.847\ (7) \text{ \AA}$	$T = 90 \text{ K}$
$\beta = 99.939\ (4)^\circ$	Prism, colorless
$V = 3033.6\ (14) \text{ \AA}^3$	$0.24 \times 0.15 \times 0.07 \text{ mm}$
$Z = 8$	

Ethyl 5-amino-2,7-dimethyl-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (31ea)

Yield: Prepared from **28e** and **2a** in an analogous manner for preparation of **31ba**. 38% for *condition C*, trace for *condition D*. Yellow solid. Mp 221–223 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3477, 3339, 3230, 1668, 1639, 1609, 1126, 1103; ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (brs, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.67, 153.87, 142.33, 141.68, 134.39, 132.12, 131.72, 121.36, 116.68, 116.42, 100.97, 95.75, 59.49, 21.43, 14.59 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 284.1399, found 284.1391. In the experiment through *condition D*, the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ adduct **34ea** (Scheme 1-18) was isolated in 38% yield.

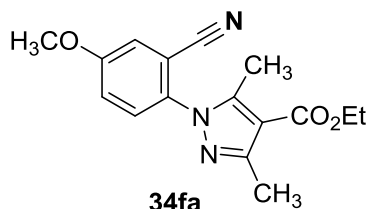


Ethyl 1-(2-cyano-4-methylphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (34ea)

Colorless solid. Mp 92–93 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2980, 2930, 2232, 1702, 1556, 1518, 1479, 1427, 1256, 1120. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.16, 152.34, 145.80, 140.21, 138.39, 134.42, 133.81, 128.34, 115.53, 111.37, 111.17, 59.82, 20.90, 14.34, 14.26, 12.15. MS (EI^+) m/z 283 $[\text{M}]^+$, HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 284.1399, found 284.1397.

Ethyl 5-amino-7-methoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (31fa)

Prepared from **28f** and **7a** in an analogous manner for preparation of **31ba**. Yield: 55% for *condition C*, trace for *condition D*. Pale yellow solid. Mp 257–259 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3213, 1653, 1607, 1348, 1239, 839. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (brs, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 163.63, 156.16, 152.42, 144.93, 141.25, 128.30, 119.60, 117.37, 117.09, 105.16, 98.51, 91.82, 58.67, 55.80, 14.45, 14.40. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ requires 300.1348, found 300.1338. In the experiment through *condition D*, the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ adduct **34fa** (Scheme 1-18) was isolated in 29% yield.

**Ethyl 1-(2-cyano-4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (34fa)**

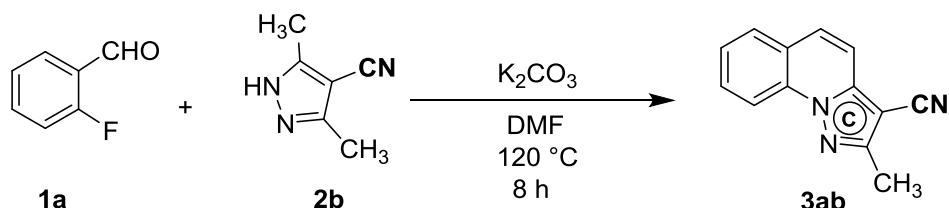
Pale yellow solid. Mp 81–83 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2979, 2937, 2233, 1702, 1518, 1310, 1284, 1097. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.18, 159.77, 152.23, 145.97, 133.70, 129.88, 119.63, 117.87, 115.24, 112.58, 111.01, 59.81, 56.02, 14.35, 14.27, 12.10. MS (EI^+) m/z 299 $[\text{M}]^+$, 254 $[\text{base}]^+$, HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 300.1348, found 300.1343.

第一章 第六節 第一項 実験の部

< Table 1-8, entry 1および2に関する実験 >

C環部3位に種々の置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成

3-Cyano-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline (**3ab**)



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2b**³⁶⁾ (145 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ab**を70 mg (34% 収率) 無色結晶として得た．

Mp 160–161 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1614, 1471, 1304, 804, 756, 744. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78–7.73 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 1 H), 2.64 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 152.73, 139.75, 134.77, 129.61, 128.53, 125.84, 124.65, 123.23, 115.98, 114.81, 77.21, 54.96, 14.35. MS (EI^+) m/z 207 [M] $^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ requires 208.0875, found 208.0880.

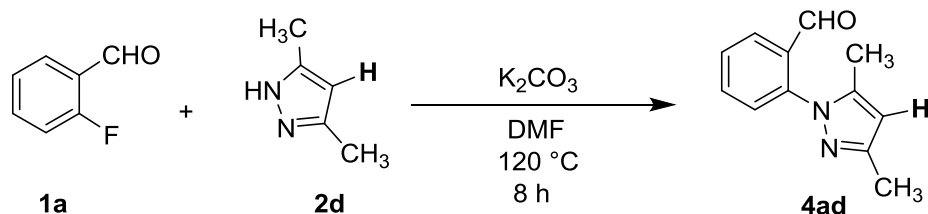
ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ab**と類似の操作を行い，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ac**を得た．

2-Methyl-3-Nitro-3-pyrazolo[1,5-*a*]quinoline (**3ac**)

Prepared from **1a** and **2c** in an analogous manner for preparation of **3ab**. Yield: 44%, 82% (from conditions reacting for 48 h). Yellow solid. Mp 201–202 °C. [Lit.³⁷⁾ Mp 192–194 °C]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.84–7.80 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 2.85 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.10, 135.93, 133.61, 131.48, 131.44, 128.90, 126.62, 125.69, 124.13, 116.28, 115.82, 14.87. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ requires 228.0773, found 228.0766. **3ac**の機器データはObulesuらの合成法³⁷⁾で得られたものと一致した．

< Table 1-8, entry 3に関する実験 >

2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzaldehyde (4ad)



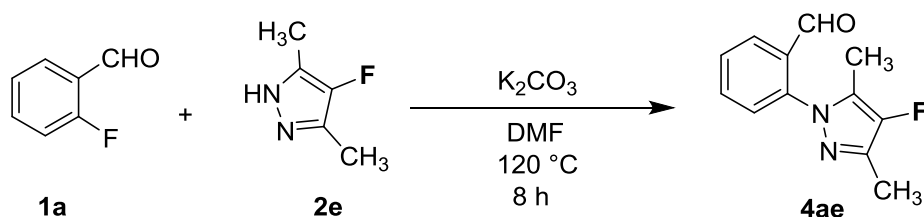
アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2d** (115 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）で精製し，2-ピラズリルベンズアルデヒド**4ad**を40 mg (20% 収率) 茶色結晶として得た．

Mp 115–117 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 9.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.0 Hz, 0.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 190.12, 150.09, 142.02, 141.66, 134.45, 132.78, 129.09, 128.45, 127.87, 107.04, 13.67, 11.94.

HR-MS (ESI) calcd for $C_{12}H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$ requires 201.1028, found 201.1029.

< Table 1-9, entry 1に関する実験 >

2-(4-Fluoro-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzaldehyde (4ae)



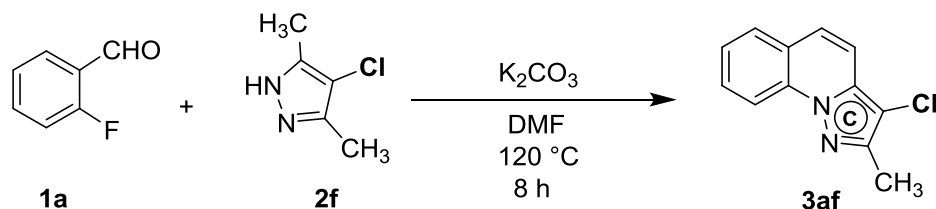
アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2e** (137 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）で精製し，2-

ピラゾリルベンズアルデヒド**4ae**を59 mg (27% 収率) 茶色結晶として得た。

Mp 74–75 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 189.70, 147.16 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 243 Hz), 141.61, 137.12 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 12 Hz), 134.46, 132.67, 129.25, 128.83, 127.54, 126.21 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 26 Hz), 10.19 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 3.0 Hz), 9.06 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 3.0 Hz). MS (EI^+) m/z 218 $[\text{M}]^+$, 190 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 219.0934, found 219.0932.

< Table 1-9, entry 2–4に関する実験 >

3-Chloro-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline (**3af**)



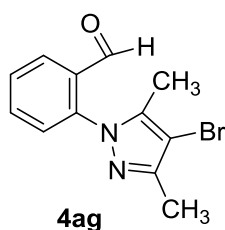
アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2f** (157 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下8時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ab**を13 mg (6.0% 収率) 無色結晶として得た。

Mp 91–95 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1487, 1310, 801, 747. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 147.82, 135.00, 134.55, 129.65, 128.55, 125.03, 124.66, 123.06, 114.75, 114.02, 102.13, 11.67. MS (EI^+) m/z 216 $[\text{M}]^+$, 140 $[\text{base}]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 217.0533, found 217.0532.

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3af**と類似の操作を行い、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ag**および**3ah**を得た。

3-Bromo-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline(3ag)

Prepared from **1a** and **2g** in an analogous manner for preparation of **3af**. Yield: Not detected (from conditions using K_2CO_3), 58% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 116–118 °C. IR (neat): ν_{max}/cm^{-1} 1478, 1305, 802, 743. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 149.35, 136.59, 134.54, 129.61, 128.51, 125.35, 124.63, 123.07, 114.74, 114.62, 87.81, 12.60. MS (EI^+) m/z 260 $[M]^+$, 140 $[base]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{12}H_{10}N_2Br$ $[M+H]^+$ requires 261.0027, found 261.0032. Anal. Calcd for $C_{12}H_9N_2Br$: C, 55.20; H, 3.47; N, 10.73. Found: C, 55.28; H, 3.58; N, 10.74. In the experiment through conditions using K_2CO_3 , the S_NAr adduct **4ag** (Scheme 1-22) was isolated in 86% yield.



2-(4-Bromo-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzaldehyde (4ag)

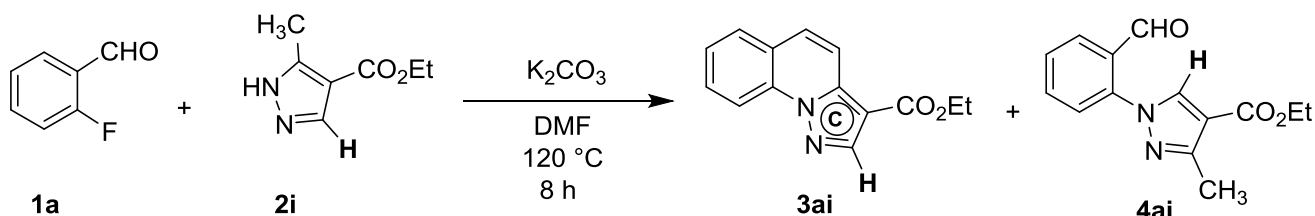
Pale yellow solid, Mp 96–98 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 9.66 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 (s 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 189.28, 148.59, 141.44, 139.56, 134.36, 132.32, 129.34, 128.62, 127.50, 96.69, 12.35, 11.24. MS (EI^+) m/z 218 $[M]^+$, 190 $[base]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{12}H_{12}N_2OBr$ $[M+H]^+$ requires 279.0133, found 279.0140.

3-Iodo-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline (3ah)

Prepared from **1a** and **2h** in an analogous manner for preparation of **3af**. Yield: 12% (from conditions using Cs_2CO_3 instead of K_2CO_3). Colorless solid. Mp 135–138 °C. IR (neat): ν_{max}/cm^{-1} 1614, 1472, 1303, 803, 755, 743. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 154.72, 141.61, 134.17, 130.69, 128.74, 128.71, 125.80, 123.37, 115.94, 114.16, 85.03, 13.14. MS (EI^+) m/z 308 $[M]^+$. HR-MS (ESI) calcd for $C_{12}H_{10}N_2I$ $[M+H]^+$ requires 308.9889, found 308.9893. Anal. Calcd for $C_{12}H_9N_2I$: C, 46.78; H, 2.94; N, 9.09. Found: C, 46.63; H, 3.13; N, 9.11.

第一章 第六節 第二項 実験の部

< Scheme 1-24に関する実験 >



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2i** (185 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下，8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ai**を18 mg (7% 収率) 淡黄色結晶として得た．さらに展開溶媒をヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1に替えて溶出すると，2-ピラゾリルベンズアルデヒド**4ai**を53 mg (20% 収率) 淡黄色結晶として得た．

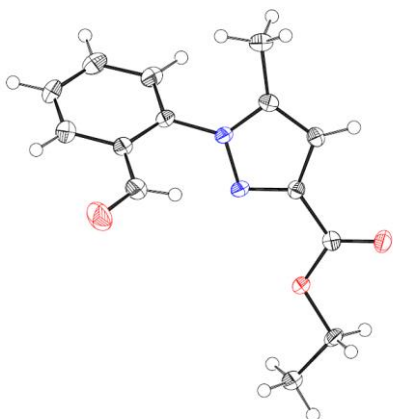
Ethyl pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3ai**)

Mp $101\text{--}102\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1703, 1244, 1218, 1097. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.62 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.43 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.57, 143.52, 139.08, 134.40, 130.15, 128.47, 128.13, 125.61, 123.60, 116.72, 116.01, 106.55, 60.12, 14.50. MS (EI^+) m/z 240 $[\text{M}]^+$, 195 $[\text{base}]^+$; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 241.0977, found 241.0972. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Found: C, 69.96; H, 4.93; N, 11.73.

2-(3-Methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyde (**4ai**)

Mp $148\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.01 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). Selected NOEs are between δ 8.24 (Pyrazole-C5-*H*) and δ 7.49 (Phenyl-C6-*H*), between δ 10.01 (Phenyl-C2-*CHO*) and δ 8.24 (Pyrazole-C5-*H*); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 189.69, 163.44, 153.35, 141.55, 135.30, 134.60, 130.44, 129.32, 128.92, 124.78, 115.14, 60.51, 14.60, 13.69. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 259.1083, found 259.1083.

Compound **4ai** の X 線結晶構造解析データ



Experimental details

Crystal data

Chemical formula $C_{14}H_{14}N_2O_3$

M_r 258.27

Crystal system, space group Monoclinic, $P2_1/n$

Temperature (K) 90

a, b, c (Å) 4.5346 (4), 11.6558 (10), 24.510 (2)

β (°) 91.710 (1)

V (Å³) 1294.9 (2)

Z 4

Radiation type Mo $K\alpha$

μ (mm⁻¹) 0.10

Crystal size (mm) 0.18 × 0.06 × 0.05

Data collection

Diffractometer Bruker *SMART APEX II* CCD
diffractometer

Absorption correction Numerical

Crystal Faces plugin in Bruker *APEX2* software

T_{min}, T_{max} 0.939, 0.995

No. of measured, independent and
observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections

6184, 2285, 1927

R_{int} 0.023

($\sin \theta/\lambda$)_{max} (Å⁻¹) 0.595

Refinement

$R[F_2 > 2\sigma(F_2)], wR(F_2), S$ 0.038, 0.093, 1.04

No. of reflections 2285

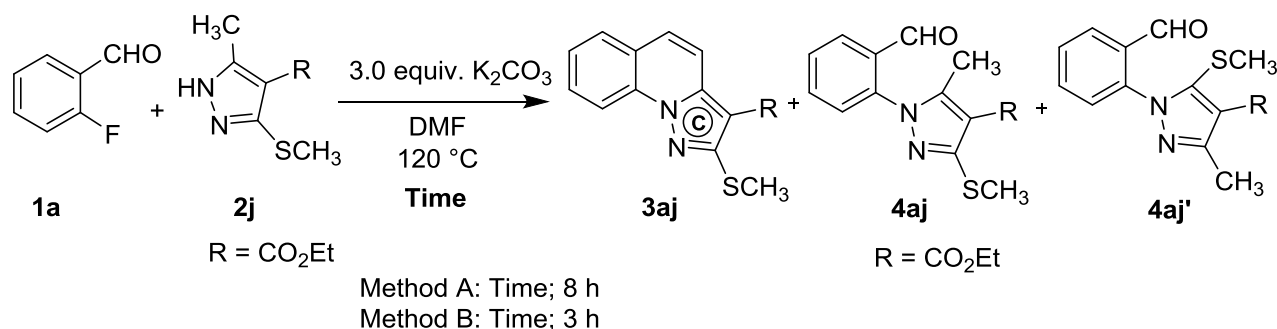
No. of parameters 174

No. of restraints 120

H-atom treatment H-atom parameters constrained

$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ ($\text{e } \text{\AA}^{-3}$) 0.18, -0.23

< Scheme 1-27に関する実験 >



Method A: アルゴン気流下, 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2j**³⁹⁾ (240 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて 120°C 下, 8時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, ピラズロ[1,5-*a*]キノリン**3aj**を226 mg (79% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Method B: **Method A**と同条件下, 3時間で反応を停止したところ, ピラズロ[1,5-*a*]キノリン**3aj**を195 mg (68% 収率) 淡黄色結晶として得たと共に, **4aj**および**4aj'**の位置異性体混合物 (生成比3.6 : 1) を32 mg (10% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Ethyl 2-(methylthio)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3aj**)**

Mp. $115\text{--}117^\circ\text{C}$, [Lit.¹⁹⁾ Mp 122°C]. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1695, 1614, 1105. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.59, 154.87, 140.75, 133.81, 130.10, 128.38, 128.17, 125.12, 123.05, 116.34, 115.83, 103.25, 60.15, 14.52, 13.75. MS (EI^+) m/z 286 [M] $^+$. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ requires 287.0854, found 287.0864. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.92; H, 4.93; N, 9.78. Found: C, 62.73; H, 4.91; N, 9.87.

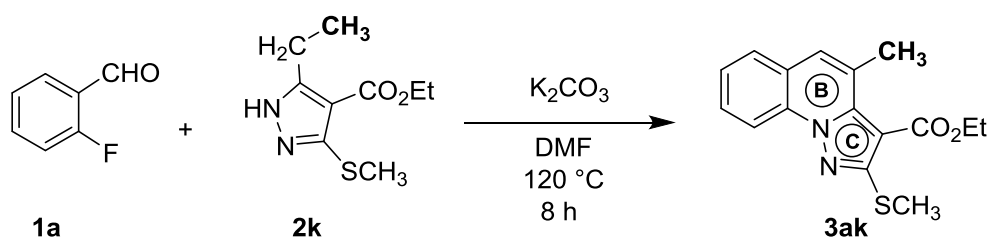
3ajの機器データは, 富永らの合成法で得られた**11**¹⁹⁾と一致した.

Ethyl 1-(2-formylphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (4aj**) and ethyl 1-(2-formylphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**4aj'**)**

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.70 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.78H; **4aj**), 9.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.22H; **4aj'**), 8.08 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 0.78H; **4aj**), 8.06 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 0.22H; **4aj'**), 7.74 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 0.78H; **4aj**), 7.74 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 0.22H; **4aj'**), 7.66–7.61 (m, 1H; **4aj** and **4aj'**), 7.44 (dd, *J* = 7.4 Hz, 0.8 Hz, 0.22H; **4aj'**), 7.39 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 0.78H; **4aj**), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 0.44H; **4aj'**), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1.56H; **4aj**), 2.53 (s, 0.66H; **4aj'**), 2.49 (s, 2.34H; **4aj**), 2.45 (s, 2.34H; **4aj**), 2.29 (s, 0.66H; **4aj'**), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.66H; **4aj'**), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2.34H; **4aj**). Selected NOEs are between δ 7.39 (Phenyl-C6-*H*; **4aj**) and δ 2.45 (Pyrazole-C5-CH₃; **4aj**), between δ 9.70 (Phenyl-C2-CHO; **4aj**) and δ 2.45 (Pyrazole-C5-CH₃; **4aj**); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 189.13 (**4aj**), 188.65 (**4aj'**), 163.64 (**4aj**), 163.28 (**4aj'**), 153.04 (**4aj'**), 152.62 (**4aj**), 147.35 (**4aj**), 143.35 (**4aj'**), 140.78 (**4aj'**), 140.51 (**4aj**), 134.65 (**4aj**), 134.45 (**4aj'**), 132.66 (**4aj**), 132.39 (**4aj'**), 130.05 (**4aj'**), 130.02 (**4aj**), 129.09 (**4aj**), 128.90 (**4aj'**), 128.78 (**4aj'**), 127.93 (**4aj**), 116.00 (**4aj'**), 110.78 (**4aj**), 60.69 (**4aj'**), 60.56 (**4aj**), 18.92 (**4aj'**), 14.91 (**4aj'**), 14.59 (**4aj'**), 14.54 (**4aj**), 13.82 (**4aj**), 12.55 (**4aj**). HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₇N₂O₃S [M+H]⁺ requires 305.0960, found 305.0962.

< Scheme 1-28に関する実験 >

Ethyl 4-methyl-2-(methylthio)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (3ak**)**



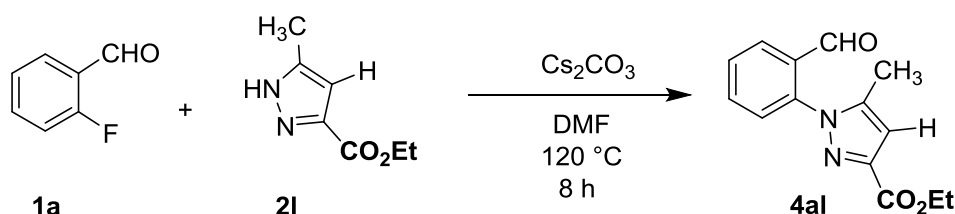
アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2k**³⁹⁾ (289 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下，8時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ak**を141 mg (47% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp 112–114 °C. IR (neat): ν_{\max} /cm⁻¹ 1713, 11525, 1078. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.40 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.48, 154.91, 140.51, 132.73, 129.02, 127.85, 127.16, 126.73, 125.08, 122.98, 115.88, 105.07, 60.54, 21.85, 14.39, 14.26. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 301.1011, found 301.1012. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.98; H, 5.37; N, 9.33. Found: C, 63.91; H, 5.32; N, 9.35.

< Scheme 1-32に関する実験 >

Ethyl 1-(2-formylphenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (**4al**)



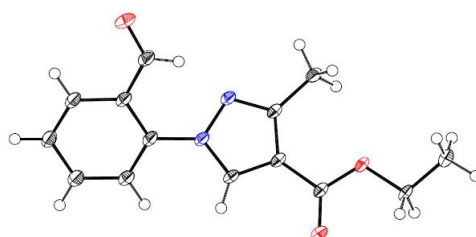
アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2l** (185 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて 120°C 下8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製し，2-ピラゾリルベンズアルデヒド**4al**を23 mg (9% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp $64\text{--}66^\circ\text{C}$. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). Selected NOEs are between δ 7.44 (Phenyl-C6-*H*) and δ 2.22

(Pyrazole-C5- CH_3), between δ 9.58 (Phenyl-C2- CHO) and δ 2.22 (Pyrazole-C5- CH_3);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 188.90, 162.47, 144.97, 142.81, 140.82, 134.72, 132.74, 130.32, 129.03, 128.40, 109.13, 61.38, 14.58, 11.96. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 281.0902, found 281.0898.

Compound **4al**のX線結晶構造解析データ



Experimental details

Crystal data

Chemical formula $C_{14}H_{14}N_2O_3$

M_r 258.27

Crystal system, space group Orthorhombic, $P21212$

Temperature (K) 90

a, b, c (Å) 13.818 (3), 23.334 (5), 3.8117 (8)

V (Å³) 1229.0 (5)

Z 4

Radiation type Mo $K\alpha$

μ (mm⁻¹) 0.10

Crystal size (mm) 0.19 × 0.08 × 0.04

Data collection

Diffractometer Bruker *SMART APEX II* CCD
diffractometer

Absorption correction Numerical

Crystal Faces plugin in Bruker *APEX2* software

T_{min}, T_{max} 0.756, 0.996

No. of measured,
independent and
observed [$I > 2 \sigma(I)$]
reflections

9388, 2187, 2071

R_{int} 0.034

$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å⁻¹) 0.595

Refinement

$R[F_2 > 2\sigma(F_2)], wR(F_2), S$ 0.030, 0.076, 1.09

No. of reflections 2187

No. of parameters 174

No. of restraints 120

H-atom treatment H-atom parameters constrained

$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å⁻³) 0.15, -0.18

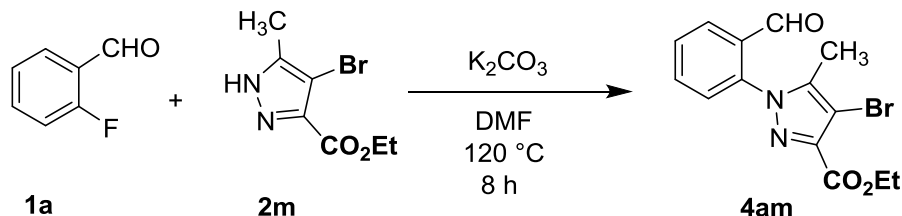
Absolute structure Flack x determined using 793 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst.

B69 (2013) 249-259).

Absolute structure parameter -0.4 (4)

< Scheme 1-34に関する実験 >

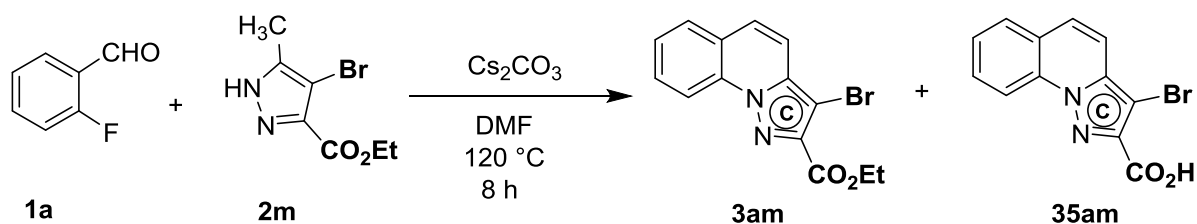
Ethyl 1-(2-formylphenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (4am)



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2m** (280 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下，8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製し，2-ピラゾリルベンズアルデヒド**4am**を209 mg (62% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp 89–91 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Selected NOEs are between δ 7.42 (Phenyl-C6-*H*) and δ 2.22 (Pyrazole-C5-*CH*₃), between δ 9.62 (Phenyl-C2-*CHO*) and δ 2.22 (Pyrazole-C5-*CH*₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 188.40, 161.20, 142.39, 141.65, 140.39, 134.82, 132.50, 130.73, 129.58, 128.31, 97.75, 61.66, 14.51, 11.35. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃N₂O₃BrNa [M+Na]⁺ requires 359.0007, found 359.0004.

< Scheme 1-34 に関する実験 >



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2m** (280 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下，8時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1）で精製し，

エステル体**3am**を22 mg (7% 収率) 淡黄色結晶として得た。また、抽出後の水層を濃塩酸で液性を酸性 (pH = 2.0) にし析出してきた結晶をろ取した。得られた粗結晶をエーテルで再結晶し、カルボン酸体**35am**を160 mg (55% 収率) 茶色結晶として得た。

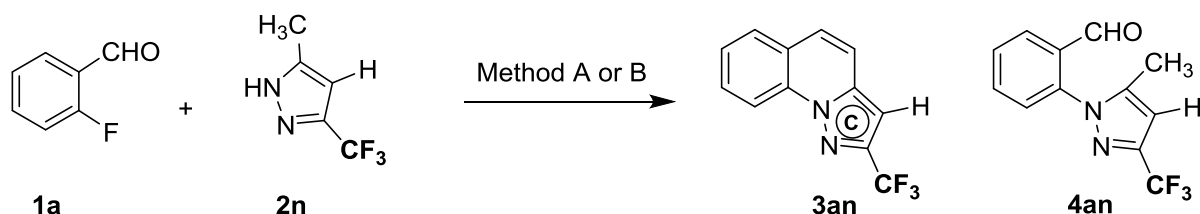
Ethyl 3-bromopyrazolo[1,5-*a*]quinoline-2-carboxylate (3am)

Mp 96–98 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.57–7.46 (m, 3H), 4.53 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 161.89, 141.40, 138.17, 134.52, 130.20, 128.85, 126.67, 126.62, 124.49, 116.23, 115.48, 90.28, 61.86, 14.55. MS (EI⁺) *m/z* 320 [M+H]⁺, 140 [base]⁺. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁N₂O₂BrNa [M+Na]⁺ requires 340.9902, found 340.9903.

3-Bromopyrazolo[1,5-*a*]quinoline-2-carboxylic acid (35am)

Mp 274–275 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 13.5 (brs, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 162.24, 141.48, 137.35, 133.50, 130.51, 129.21, 126.90, 126.62, 123.89, 114.87, 114.86, 88.97. HR-MS (ESI) calcd for C₁₂H₇N₂O₂BrNa [M+Na]⁺ requires 312.9589, found 312.9579.

< Table 1-10, entry 1に関する実験 >



Method A: 3.0 equiv. Cs₂CO₃, DMF, 120 °C, 16 h

Method B: 3.0 equiv. Cs₂CO₃, DMF, 120 °C, 4 days

Method C: 3.0 equiv. Cs₂CO₃, DMF, 200 °C, 45 min (Microwave heating)

Method A: アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2n** (180 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下16時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3an**を115 mg (49% 収率) 淡黄色結晶として得た。さらに展開溶媒をヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1に替えて溶出すると、2-ピラズリルベンズアルデヒド**4an**を80 mg (31% 収率) 淡黄色油状物として得た。

Method B: *Method A*と同じ反応条件にて4日間攪拌したところ、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3an**を168 mg (71% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Method C: マイクロウェーブ装置を用い反応温度を200 °Cに昇温し、その他の反応条件を*Method A*と同じにして45分間攪拌したところ、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3an**を145 mg (62% 収率) 淡黄色結晶として得た.

2-(Trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline (**3an**)

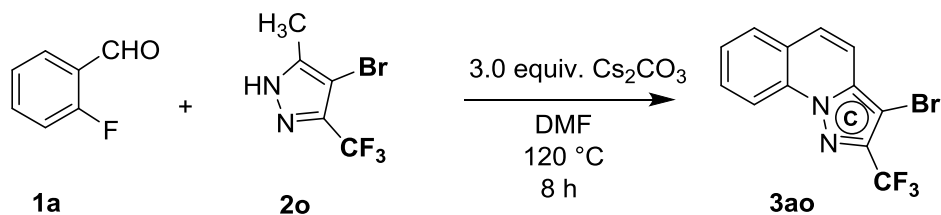
Mp 78–79 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1124, 811. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.54–7.25 (m, 3H), 6.86 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 143.89 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 38.2 Hz), 138.63, 134.45, 129.80, 128.45, 125.98, 125.86, 123.66, 121.60 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 272.0 Hz), 116.38, 116.00, 98.01 (q, $^3J_{\text{CF}}$, 2.0 Hz), HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 237.0640, found 237.0643.

2-(5-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyde (**4an**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.25 (s, $J = 0.8$ Hz, 3H). Selected NOEs are between δ 7.44 (Phenyl-C6-*H*) and δ 2.25 (Pyrazole-C5- CH_3), between δ 9.60 (Phenyl-C2-CHO) and δ 2.25 (Pyrazole-C5- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 188.76, 143.80 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 38.0 Hz), 143.03, 140.28, 134.81, 132.57, 130.44, 129.34, 128.18, 121.32 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 267.0 Hz), 104.93 (q, $^3J_{\text{CF}}$, 2.0 Hz), 11.95. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 255.0745, found 255.0742.

< Table 1-10, entry 2に関する実験 >

3-Bromo-2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline (**3oa**)



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (125 mg, 1.0 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にピラゾール**2o** (275 mg, 1.2 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.0 mmol) を順次加えて120 °C下8時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 13:1) で精製し、

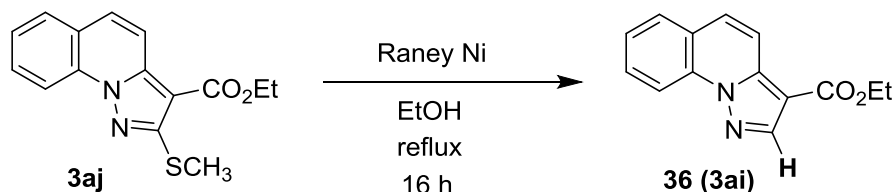
ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3ao**を287 mg (91% 収率) 無色結晶として得た.

Mp 77–79 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61–7.45 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 141.37 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 37.0 Hz), 138.01, 134.41, 130.44, 128.89, 127.14, 126.62, 124.05, 121.22 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 269 Hz), 115.74, 114.85, 85.25. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{BrF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 314.9745, found 314.9742.

第一章 第七節 実験の部

< Scheme 1-38に関する実験 >

Ethyl pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**36**)

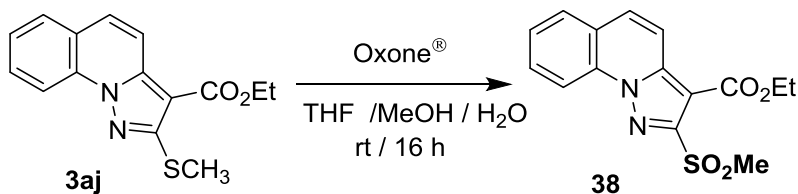


アルゴン気流下，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aj** (286 mg, 1.0 mmol) のエタノール (5.0 mL) 溶液にラネーニッケル (和光純薬工業；純度50%) 1.0 gを加えて加熱還流下，16時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，エタノールで希釈しセライトを用いてろ過し，減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1) で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**36 (3ai)**を91 mg (37% 収率) 淡黄色結晶として得た．

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**36**の機器データは，Scheme 1-24で得られた Ethyl pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3ai**)と一致した．

< Scheme 1-40に関する実験 >

Ethyl 2-(methylsulfonyl)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**38**)

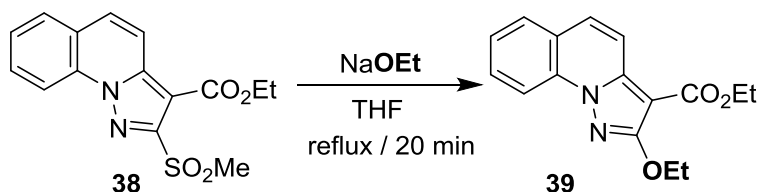


アルゴン気流下，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3aj** (1.50 g, 5.24 mmol) のTHF (100 mL)，メタノール (100 mL) および精製水 (100 mL) の混合溶液にOxone[®] (14 g, 22 mmol)を加えて室温下16時間攪拌した．反応液を精製水で希釈した後，酢酸エチルにて2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去して，メタンスルホニル体**38**を1.6 g (94% 収率) 無色結晶として得た．

Mp 173–175 °C. IR (neat): ν_{max} /cm⁻¹ 1707, 1615, 1321, 1245, 1148, 1109. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ : 8.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17–8.15 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.4

Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 160.66, 152.72, 140.28, 132.87, 131.19, 130.51, 129.19, 127.18, 123.73, 116.19, 115.45, 103.58, 60.90, 42.62, 13.95. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 341.0572, found 341.0567.

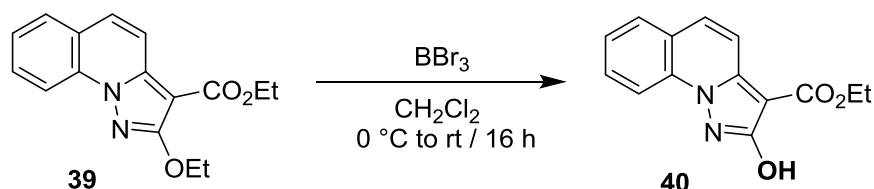
Ethyl 2-ethoxypyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**39**)



アルゴン気流下，メタンスルホニル体**38** (2.78 g, 8.74 mmol) のTHF (75 mL) 溶液に20%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (9.00 g, 26.3 mmol) を加えて加熱還流下20分撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水で希釈して酢酸エチルにて2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 3：1）で精製し，エチルエーテル体**39**を1.58 g (64% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp 83–85 °C. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2979, 1709, 1618, 1563, 1550, 1510, 1442, 1290, 1106, 814. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.45 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.30, 163.32, 140.48, 133.94, 129.99, 128.39, 128.11, 124.51, 122.99, 116.51, 115.57, 91.34, 65.48, 59.75, 14.69, 14.49. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 285.1239, found 285.1247.

Ethyl 2-hydroxypyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**40**)

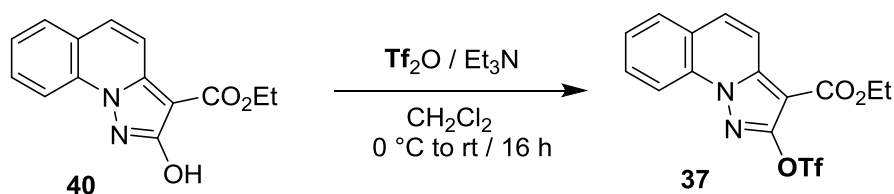


アルゴン気流下，エチルエーテル体**39** (400 mg, 1.41 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を氷冷した．同温下，反応液に1.0 mol/L三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (7.0

mL, 7.00 mmol) を滴下した後、室温まで昇温し同温下16時間撹拌した。反応液を再度氷冷し飽和炭酸水素ナトリウムをゆっくり加えた後、精製水で希釈した。得られた混合液をクロロホルムにて2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製し、ヒドロキシ体**40**を305 mg（85% 収率）淡桃色結晶として得た。

Mp 157–159 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3338, 1665, 1418, 1137, 815. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.90 (brs, 1H), 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76–7.00 (m, 3H), 7.48 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.15, 165.61, 137.97, 133.91, 130.42, 128.81, 128.44, 124.92, 123.19, 115.97, 115.38, 89.29, 60.63, 14.44. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 279.0746, found 279.0741.

Ethyl 2-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**37**)

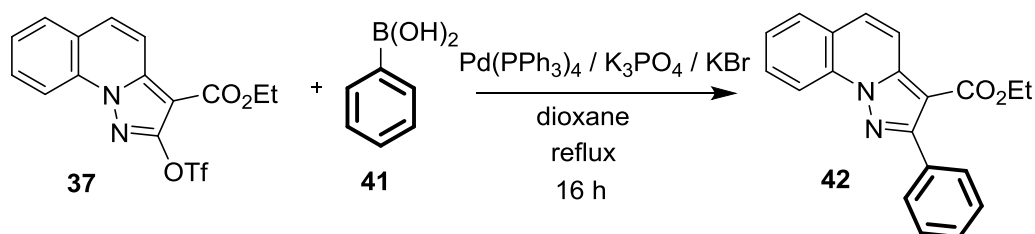


アルゴン気流下、ヒドロキシ体**40**（550 mg, 2.15 mmol）およびトリエチルアミン（1.5 mL, 10.8 mmol）のジクロロメタン（20 mL）溶液を氷冷した。同温下反応液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物（2.45 g, 8.58 mmol）を滴下した後、室温まで昇温して同温下16時間撹拌した。反応液を精製水で希釈した後、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1）で精製し、トリフルオロメタンスルホンニルオキシ体**37**を693 mg（83% 収率）無色結晶として得た。

Mp 129–131 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1704, 1426, 1240, 1221, 1204, 1138. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83–7.76 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.24, 153.37, 140.57, 133.64, 130.79, 129.68, 128.75, 126.42, 123.76, 118.74 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 319.2 Hz), 116.28, 116.01, 96.78, 60.94, 14.23. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 341.0572, found 341.0567.

< Scheme 1-41に関する実験 >

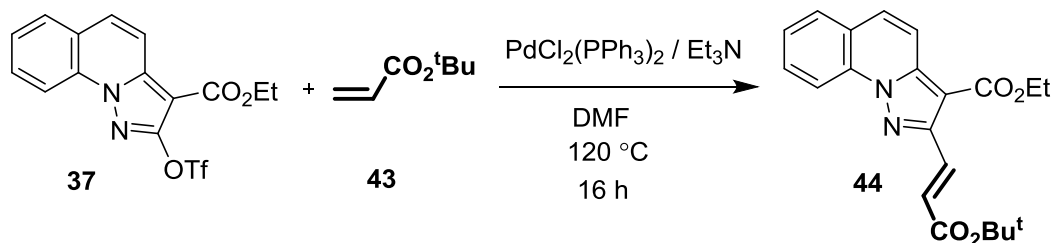
Ethyl 2-phenylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (42)



アルゴン気流下，トリフルオロメタンスルホニルオキシ体**37**（100 mg, 0.26 mmol）の1,4-ジオキサン（5.0 mL）溶液に無水リン酸三カリウム（170 mg, 0.78 mmol），フェニルボロン酸（**41**）（95 mg, 0.78 mmol），臭化カリウム（35 mg, 0.29 mmol）およびPd(PPh₃)₄（40 mg, 0.03 mmol）を加えて加熱還流下16時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水で希釈して酢酸エチルにて2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1）で精製し，フェニル体**42**を38.0 mg（46% 収率）無色結晶として得た．

Mp 121–123 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1704, 1615, 1456, 1179, 1097, 1066, 815. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 3H), 7.75–7.70 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 3H), 4.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.74, 155.67, 140.77, 134.11, 132.95, 130.07 (2C), 130.05, 128.71, 128.36, 128.04, 127.73 (2C), 125.56, 123.66, 117.33, 116.20, 103.58, 60.04, 14.22. HR-MS (ESI) calcd for C₂₀H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ requires 317.1290, found 317.1290.

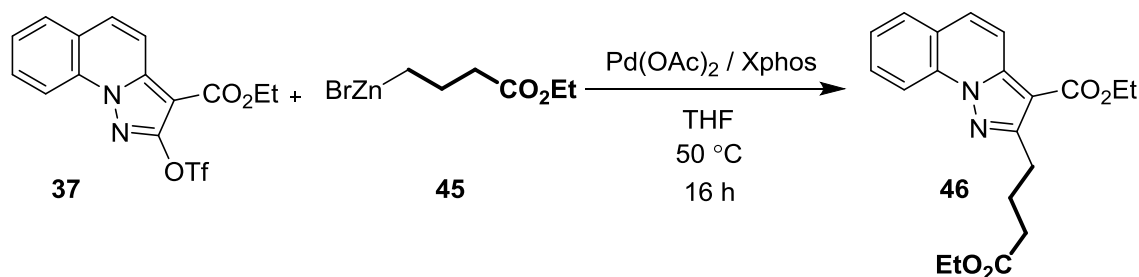
(*E*)-Ethyl 2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (44)



アルゴン気流下，封管にトリフルオロメタンスルホニルオキシ体**37**（100 mg, 0.26 mmol），トリエチルアミン（0.4 mL, 2.9 mmol），*tert*-ブチルアクリル酸エステル（**43**）

(0.4 mL, 2.80 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30 mg, 0.03 mmol) を順次加えて最後に DMF (5 mL) を加えた. 同混合溶液を封管中で $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下 16 時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水で希釈して酢酸エチルにて 2 回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し, アクリロイル体 **44** を 26.5 mg (26% 収率) 無色結晶として得た. Mp $96\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1703, 1616, 1559, 1151, 1112, 1075. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.94, 163.51, 149.46, 140.70, 133.91, 133.49, 130.16, 128.44, 128.05, 126.00, 125.16, 123.99, 117.04, 116.31, 105.06, 80.55, 60.40, 28.20 (3C), 14.44. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 285.1239, found 285.1247.

Ethyl 2-(4-ethoxy-4-oxobutyl)pyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**46**)



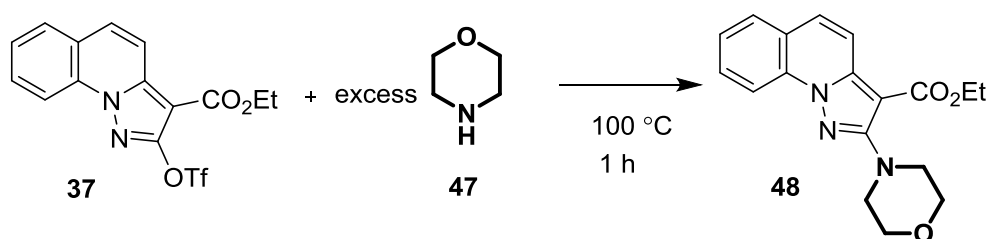
アルゴン気流下, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.00 mg, 0.03 mmol) および Xphos (29.0 mg, 0.06 mmol) を THF (0.5 mL) に溶解して室温下 15 分間撹拌した. 反応液にトリフルオロメタンスルホンルオキシ体 **37** (100 mg, 0.26 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液および 0.5 mol/L 亜鉛試薬 **45** (1.6 mL, 0.78 mmol) を順次加えて $50\text{ }^\circ\text{C}$ 下 16 時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, セライトを用いてろ過し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で精製し, アルキル体 **46** を 63.0 mg (68% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Mp $43\text{--}44\text{ }^\circ\text{C}$. IR (neat): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2978, 1731, 1698, 1616, 1560, 1440, 1267, 1167, 1106, 815. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.18 (quint, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 173.55, 164.07, 157.04, 140.30, 134.06,

129.98, 128.34, 127.84, 125.23, 123.44, 117.04, 116.02, 103.57, 60.19, 59.89, 34.03, 27.75, 24.23, 14.48, 14.23. HR-MS (ESI) calcd for $C_{20}H_{23}N_2O_4$ $[M+H]^+$ requires 355.1658, found 355.1659.

< Scheme 1-42に関する実験 >

Ethyl 2-morpholinopyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (48**).**



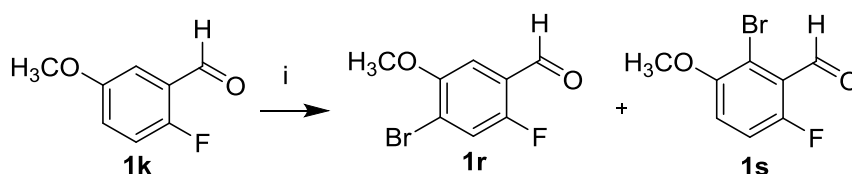
アルゴン気流下，トリフルオロメタンスルホニルオキシ体**37**（82 mg, 0.21 mmol）をモルホリン（**47**）（5.0 mL）に溶解して100 °C下1時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，その溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1）にて精製し，モルホリノ体**48**を40.0 mg（58% 収率）淡黄色結晶として得た．

Mp 102–104 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2960, 2854, 1695, 1615, 1561, 1497, 1115, 1068, 935, 813. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.46, 161.17, 141.20, 133.87, 130.03, 128.31, 128.02, 124.78, 123.14, 116.94, 115.87, 94.87, 66.81 (2C), 59.97, 50.58 (2C), 14.53. HR-MS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}N_3O_3$ $[M+H]^+$ requires 326.1505, found 326.1497.

第一章 第八節 実験の部

< Scheme 1-46 に関する実験 >

2-Fluoro-4-Bromo-5-methoxybenzaldehyde (**1r**) and 2-Fluoro-6-Bromo-5-methoxybenzaldehyde (**1s**)



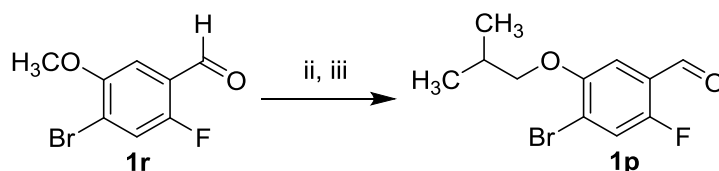
Reagents and condition: (i) Br₂, CH₂Cl₂, 5 days.

アルゴン気流下，2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (**1k**) (6.0 g, 39 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に臭素 (6.0 mL, 234 mmol) を室温下滴下した．滴下終了後，同温下5日間撹拌した．反応液に精製水を加えてクロロホルムで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1）で溶出して4-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (**1r**) を2.1 g (23% 収率) 無色結晶として得た．さらに同条件下溶出し，6-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (**1s**) を2.2 g (24% 収率) 無色結晶として得た．

1r: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.30 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₈H₇O₂BrF (M+H)⁺ requires 232.9613, found 232.9619.

1s: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.38 (s, 1H), 7.15–7.06 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for C₈H₇O₂BrF [M+H]⁺ requires 232.9613, found 232.9619.

4-Bromo-2-Fluoro-5-isobutoxybenzaldehyde (**1p**)



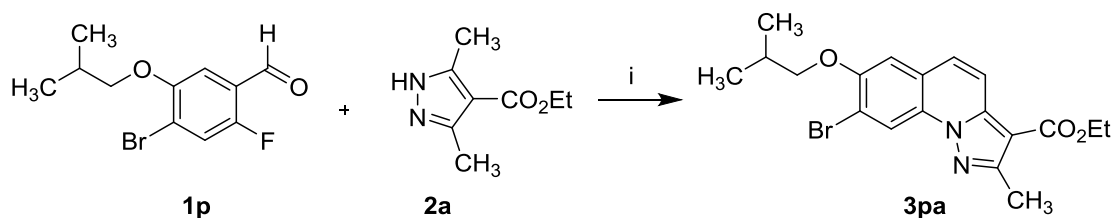
Reagents and condition: (ii) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C to 0 °C, 16 h.; (iii) 1-Bromo -2-methylpropane, K₂CO₃, DMF, 80 °C, 16 h

アルゴン気流下、4-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (**1r**) (1.5 g, 6.47 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を -78 °C に冷却した。同温下反応液に 1.0 mol/L 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (10 mL, 10.0 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下後、0 °C まで昇温して同温下 16 時間撹拌した。反応液を再度 -78 °C に冷却し、精製水をゆっくり加えて希釈した後、クロロホルムにて 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を short-pad シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で溶出した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を DMF (10 mL) に溶解して炭酸カリウム (2.10 g, 15.2 mmol) および 1-ブromo-2-メチルプロパン (1.56 g, 11.5 mmol) を順次加えて 80 °C 下 16 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で精製し、4-ブromo-2-フルオロ-5-イソブトキシベンズアルデヒド (**1p**) を 1.00 g (56% 収率; 2 steps) 黄色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.29 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.19–2.12 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 186.30 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 158.43 (d, $^1J_{\text{CF}} = 254$ Hz), 152.73 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz), 123.26 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz), 121.65 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25$ Hz), 120.74 (d, $^2J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz), 109.28 (d, $^1J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz), 76.09, 28.30, 19.19 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{FBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 275.0083, found 275.0090.

< Scheme 1-47 に関する実験 >

Ethyl 8-bromo-7-isobutoxy-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxylate (**3pa**)



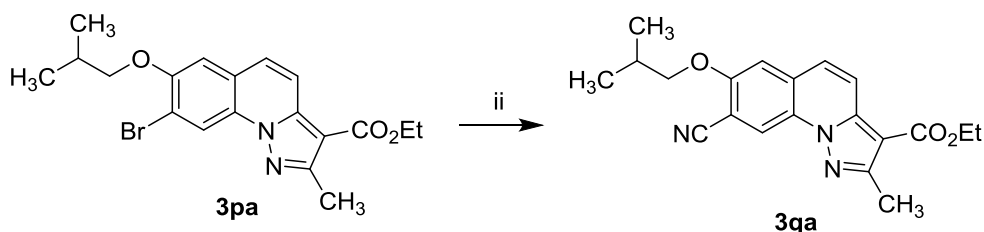
Reagents and condition: (i) Cs_2CO_3 , DMF, 120 °C, 16 h

アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド **1p** (150 mg, 0.55 mmol) の DMF (3.0 mL) 溶液にピラゾール **2a** (93 mg, 0.55 mmol) および炭酸セシウム (540 mg, 1.65 mmol) を順次加えて 120 °C 下 6 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加え

て酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 3：1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3pa** を 93 mg（42% 収率）無色結晶として得た．

Mp 184–186 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.82 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29–2.17 (m, 1H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.26, 154.20, 153.04, 139.34, 128.63, 126.81, 123.47, 120.72, 117.56, 116.56, 109.01, 103.98, 75.76, 59.93, 28.40, 19.32 (2C), 14.58, 14.53. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 405.0814, found 405.0815.

Ethyl 8-cyano-7-isobutoxy-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate (**3qa**)

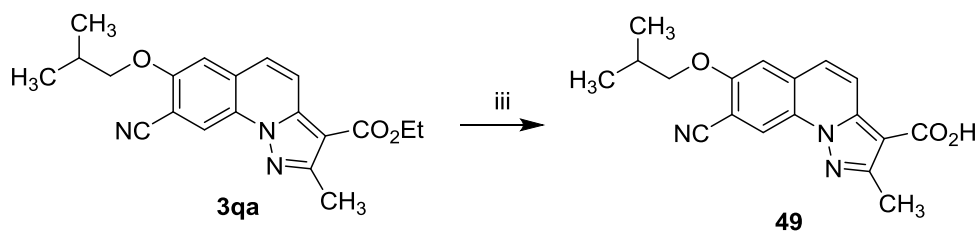


Reagents and condition: (ii) CuCN , DMF, 140 °C, 22 h

アルゴン気流下，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3pa**（80 mg, 0.20 mmol）のDMF（2 mL）溶液にシアン化銅(I）（36 mg, 0.40 mmol）を加えて140 °C下，22時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水および濃アンモニア水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 3：1）で精製し，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **3qa** を 46 mg（65% 収率）淡黄色結晶として得た．

Mp 175–177 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.78 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.28–2.21 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.96, 156.79, 154.42, 139.15, 127.72, 127.50, 126.28, 121.99, 120.47, 115.43, 109.17, 104.82, 104.80, 75.79, 60.15, 28.26, 19.21 (2C), 14.55, 14.50. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 352.1661, found 352.1652.

8-Cyano-7-isobutoxy-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylic acid (49**)**



Reagents and condition: (iii) NaOH aq. (4 M), MeOH/THF, 60 °C, 5 h

ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン**3qa** (20 mg, 0.057 mmol) をメタノール (10 mL) およびTHF (5 mL) の混合溶液に溶解した後, 4.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL, 16 mmol) を加えて60 °C下5時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 減圧下溶媒を留去した. 残渣を精製水で希釈し, さらに5%塩酸をpHが1になるまで加えた後, 酢酸エチルにて2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄しろ取することで, ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン-3-カルボン酸**49**を9.2 mg (50% 収率) 淡黄色結晶として得た.

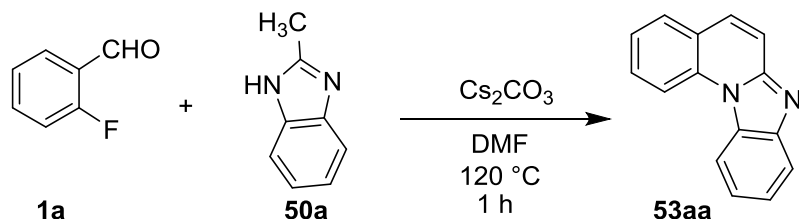
Mp > 300 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 12.7 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 164.55, 155.96, 153.39, 138.49, 127.47, 126.80, 126.74, 120.62, 119.76, 115.39, 110.41, 104.63, 103.10, 75.06, 27.65, 18.87 (2C), 14.07. HR-MS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈N₃O₃ [M+H]⁺ requires 324.1348, found 324.1342.

第二章 第二節 第二項 実験の部

< Table 2-1に関する実験 >

(最適反応条件; Table 2-1, entry 3)

Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53aa**)

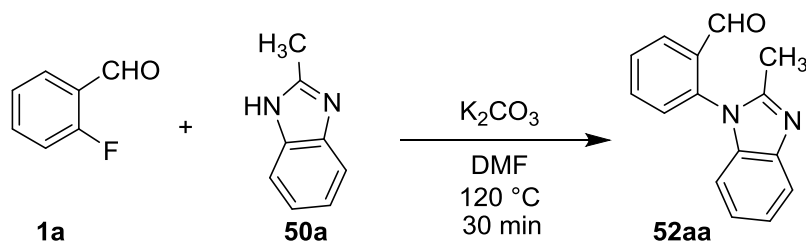


アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (149 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120 °C 下 1 時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した．合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 50 : 1）で精製し，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** を 188 mg (86% 収率) 淡黄色結晶として得た．

Mp 72–74 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.56–7.45 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.30, 144.80, 135.70, 131.28, 130.96, 129.72, 129.57, 124.53, 124.23, 123.46, 122.76, 120.58, 117.79, 115.27, 114.09. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 219.0922, found 219.023.

< Scheme 2-10に関する実験 >

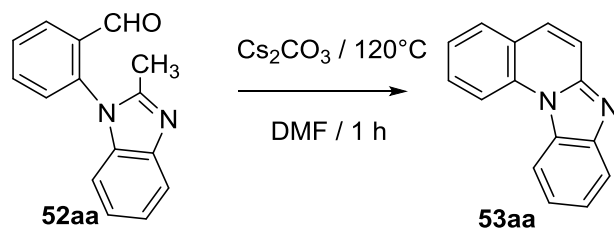
2-(2-Methyl-1H-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzaldehyde (**52aa**)



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (149 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120 °C 下 30 分撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、中間体 **52aa** を 45 mg (19% 収率) 淡黄色結晶として得た。Mp 88–90 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.57 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 188.39, 151.91, 142.37, 137.94, 137.56, 135.55, 132.73, 130.07, 129.58, 129.21, 123.28, 122.95, 119.27, 109.53, 14.20. HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₃N₂O [M+H]⁺ requires 237.1028, found 237.1020.

< Scheme 2-10 に関する実験 >

Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53aa**)

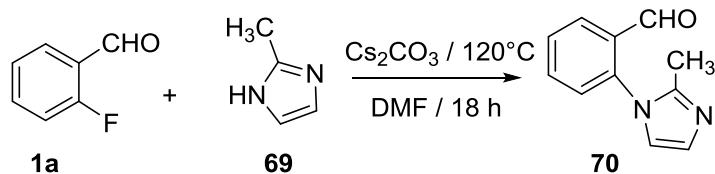


アルゴン気流下、中間体 **52aa** (30 mg, 0.13 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に炭酸セシウム (127 mg, 0.39 mmol) を順次加えて 120 °C 下 1 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** を 19 mg (68% 収率) 淡黄色結晶として得た。

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53aa** の機器データは、Table 2-1, entry3 で得られた Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53aa**) のものと一致した。

< Scheme 2-12 に関する実験 >

2-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)benzaldehyde (70)



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (149 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に 2-メチルイミダゾール (**69**) (82 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120 °C 下 18 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 20 : 1）で精製し、中間体 **70** を 45 mg (24% 収率) 茶色油状物として得た。

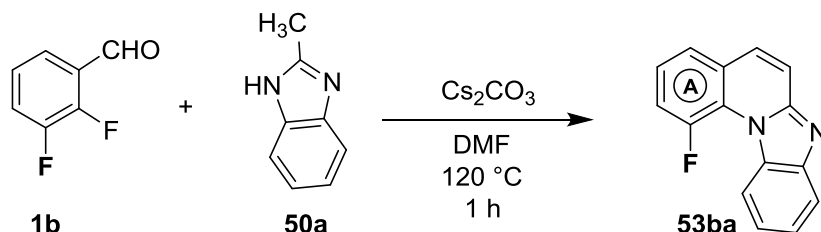
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 188.83, 146.31, 140.15, 135.23, 132.33, 129.88, 129.04, 128.64, 128.46, 122.37, 13.53.

HR-MS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁N₂O [M+H]⁺ requires 187.0871, found 187.0869.

第二章 第二節 第三項 実験の部

< Table 2-2 に関する実験 >

A環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン類**53**の合成法



Condition A: アルゴン気流下, 2, 3-ジフルオロベンズアルデヒド **1b** (170 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120°C 下 1 時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し, ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **53ba** を 89 mg (38% 収率) 淡黄色結晶として得た.

Condition B: 溶媒として DMF を使用する代わりに DMSO を使用してその他の反応条件を *Condition A* と同じにして反応に付したところ, ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **53ba** を 144 mg (61% 収率) 淡黄色結晶として得た.

1-Fluorobenzimidazo[1,2-a]quinoline (**53ba**)

Mp $69\text{--}70^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.43 (dd, $J = 8.4$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (brs, 2H), 7.63 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.56–7.44 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 151.11 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 247.0 Hz), 149.90, 148.42, 144.71, 131.99, 130.46, 126.61, 125.16, 124.98 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 8.0 Hz), 123.668 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 13.0 Hz), 122.87 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 5.0 Hz), 120.23, 119.17, 116.67 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 23.0 Hz), 116.16 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 36.0 Hz). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 237.0828, found 237.0821.

ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **53ba** と類似の操作を行い, ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **53ca–53ma** を得た.

3-Fluorobenzimidazo[1,2-a]quinoline (**53ca**)

Prepared from **1c** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield. 41%, 61%

(from conditions using DMSO instead of DMF). Yellow solid. Mp 140–141 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.57 (dd, *J* = 9.5 Hz, 4.3 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.58–7.44 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158.8 (d, ¹*J*_{CF}, 243.7 Hz), 147.87, 144.72, 132.28, 130.80, 130.18 (d, ⁴*J*_{CF}, 2.7 Hz), 125.0 (d, ³*J*_{CF}, 8.6 Hz), 124.73, 123.12, 120.87, 119.23, 117.39 (d, ²*J*_{CF}, 23.9 Hz), 116.89 (d, ³*J*_{CF}, 8.2 Hz), 114.73 (d, ²*J*_{CF}, 22.4 Hz), 113.74. HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₀N₂F [M+H]⁺ requires 237.0828, found 237.0829.

3-Bromobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ea)

Prepared from **1e** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 40%, 59% (for conditions using K₂CO₃ and DMSO instead of Cs₂CO₃ and DMF, respectively). Yellow solid. Mp 194–195 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70–7.50 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 147.90, 144.88, 134.53, 132.43, 131.81, 130.80, 129.95, 125.18, 124.88, 123.25, 120.96, 119.21, 117.19, 116.79, 113.92. HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₀N₂Br [M+H]⁺ requires 297.0027, found 297.0031.

Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline-3-carbonitrile (53fa)

Prepared from **1f** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 41% (for conditions using DMSO instead of DMF). Yellow solid. Mp 222–223 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 147.90, 144.97, 137.79, 133.79, 132.23, 130.67, 129.82, 125.52, 123.90, 123.66, 121.27, 120.05, 118.19, 116.09, 113.98, 107.94. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₀N₃ [M+H]⁺ requires 244.0875, found 244.0871.

3-(Trifluoromethyl)benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ga)

Prepared from **1g** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 29%, 65% (for conditions using K₂CO₃ and DMSO instead of Cs₂CO₃ and DMF, respectively). Pale yellow solid. Mp 141–143 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.61–7.53 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148.12, 144.94, 137.50, 130.81, 130.56, 126.84 (q, ³*J*_{CF}, 3.6 Hz), 126.43 (q, ²*J*_{CF}, 33.5 Hz), 126.17 (q, ³*J*_{CF}, 3.7 Hz), 125.22, 123.97 (q, ¹*J*_{CF}, 270.5 Hz), 123.60, 123.32, 121.12, 119.54, 115.78, 113.99. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₀N₂F₃ [M+H]⁺ requires 287.0796, found 287.0794.

3-Methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ha)

Prepared from **1h** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 85%. Pale yellow solid. Mp 110–112 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 3H), 7.59–7.46 (m, 3H), 2.54 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148.29, 144.82, 133.98, 133.73, 131.20, 130.97, 130.86, 129.44, 124.39, 123.50, 122.59, 120.54, 117.71, 115.07, 114.05, 21.01; HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺ requires 233.1079, found 233.1081.

1-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ia)

Prepared from **1i** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 98%. Yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.62–7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 149.19, 149.14, 144.75, 133.36, 130.90, 126.22, 125.90, 125.18, 124.08, 121.55, 121.51, 119.80, 118.52, 118.51, 112.12, 56.04. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂O [M+H]⁺ requires 249.1028, found 249.1031.

2-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ja)

Prepared from **1j** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 87%. Pale yellow solid. Mp 140–142 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53–7.26 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 161.08, 148.84, 145.06, 136.98, 131.15, 130.88, 130.76, 124.57, 122.46, 120.49, 117.45, 114.94, 113.91, 111.52, 100.31, 55.93. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂O [M+H]⁺ requires 249.1028, found 249.1026.

3-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ka)

Prepared from **1k** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 74%. Pale yellow solid. Mp 94–95 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 156.01, 147.95, 144.75, 130.97, 130.87, 130.25, 124.73, 124.40, 122.63, 120.62, 118.32, 117.97, 116.54, 113.86, 111.45, 55.85. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂O [M+H]⁺ requires 249.1028, found 249.1028.

4-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53la)

Prepared from **1l** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 88%. Colorless solid. Mp 178–180 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),

8.21–8.18 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61–7.45 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 156.77, 148.61, 144.98, 136.71, 131.11, 130.38, 125.50, 124.55, 122.51, 120.44, 116.24, 114.33, 114.13, 107.89, 104.91, 56.10. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 249.1028, found 249.1026.

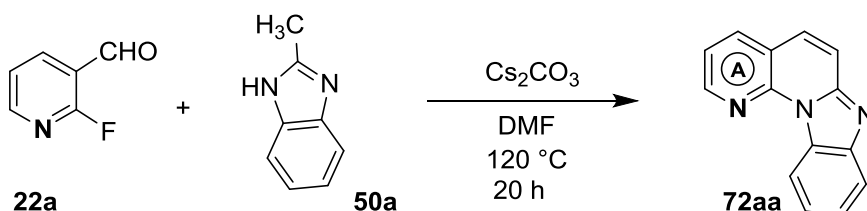
2,3-Dimethoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ma)

Prepared from **1m** and **50a** in an analogous manner for preparation of **53ba**. Yield: 72%. Pale yellow solid. Mp 219–220 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59–7.50 (m, 3H), 7.47 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 151.05, 148.40, 146.30, 144.95, 130.66, 130.53, 130.38, 124.44, 122.07, 120.47, 116.98, 115.30, 113.41, 109.81, 98.27, 56.46, 56.26. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 279.1134, found 279.1129.

第二章 第二節 第四項 実験の部

< Table 2-3 に関する実験 >

A環部がピリジン環であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]ナフチリジン類72の合成法



アルゴン気流下，2-フルオロニコチンアルデヒド (**22a**) (150 mg, 1.2 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール**50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて120 °C下20時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 20：1）で精製し，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ナフチリジン**72aa**を134 mg (61% 収率) 黄色結晶として得た．

Benzimidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridine (**72aa**)

Mp 172–174 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 149.03, 148.45, 147.07, 144.40, 136.71, 130.73, 129.38, 125.16, 123.47, 120.08, 119.82, 119.02, 117.95, 117.30. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀N₃ [M+H]⁺ requires 220.0875, found 220.879.

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ナフチリジン**72aa**と類似の操作を行い，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ナフチリジン**72ca**を得た．

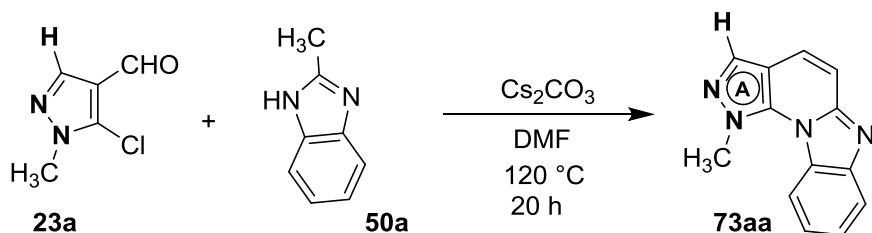
Benzimidazo[1,2-*a*][1,7]naphthyridine (**72ca**)

Prepared from **22c** and **50a** in an analogous manner for preparation of **72aa**. Yield: 18% (for conditions using DMSO instead of DMF). Yellow solid. Mp 197–200 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.04 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.46–8.43 (m, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 147.51, 144.75, 144.48, 137.83, 131.84, 130.59, 128.85,

128.50, 125.21, 124.09, 123.15, 122.00, 121.27, 114.18. HR-MS (ESI) calcd for $C_{14}H_{10}N_3$ $[M+H]^+$ requires 220.0875, found 220.874.

< Table 2-4 に関する実験 >

A環部がピラゾール環であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]ピラゾロピリジン類73の合成法



アルゴン気流下，ピラゾールアルデヒド**23a**³³⁾ (173 mg, 1.2 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に，ベンズイミダゾール**50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて120 °C下20時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 20 : 1）で精製し，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ピラゾロピリジン**73aa**を40 mg (18% 収率) 黄色結晶として得た．

1-Methyl-1H-benzimidazo[1,2-*a*]pyrazolo[4,5-*e*]pyridine (73aa)

Mp 139–141 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 150.39, 144.58, 137.87, 135.42, 128.29, 125.25, 124.62, 122.27, 120.77, 113.15, 112.08, 110.44, 42.19. HR-MS (ESI) calcd for $C_{13}H_{11}N_4$ $[M+H]^+$ requires 223.0984, found 223.0981.

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ピラゾロピリジン**73aa**と類似の操作を行い，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]ピラゾロピリジン**73ba**および**73da**を得た．

1,3-Dimethyl-1H-benzimidazo[1,2-*a*]pyrazolo[4,5-*e*]pyridine (73ba)

Prepared from **23b** and **50a** in an analogous manner for preparation of **73aa**. Yield: 24% (for conditions using DMA at 150 °C for 8 h instead of DMF at 120 °C for 20 h). Pale yellow solid. Mp 164–166 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33

(d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.10, 144.26, 143.88, 138.06, 127.98, 125.02, 124.07, 121.90, 120.37, 112.97, 110.66, 109.28, 41.38, 11.84. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 237.1140, found 237.1134.

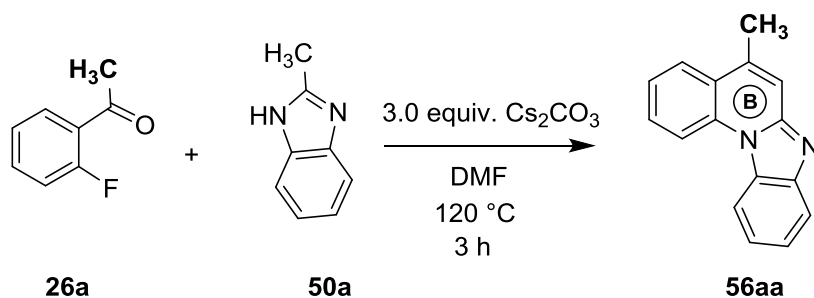
1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazo[1,2-*a*]pyrazolo[4,5-*e*]pyridine (73da)

Prepared from **23d** and **50a** in an analogous manner for preparation of **73aa**. Yield: 31%. Pale yellow solid. Mp 206–208 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.78 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149.42, 144.15, 138.16, 136.17 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 38.6 Hz), 127.89, 125.52, 122.86, 122.44, 120.96 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 267.7 Hz), 120.95, 114.18, 112.83, 107.47, 42.86. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 291.0858, found 291.0863.

第二章 第二節 第五項 実験の部

< Scheme 2-14に関する実験 >

B環部5位にメチル基またはフェニル基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**56aa**または**57aa**の合成法



アルゴン気流下、2-フルオロアセトフェノン (**26a**) (166 mg, 1.2 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール**50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて120 °C下3時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**56aa**を163 mg (70% 収率) 淡黄色結晶として得た。

5-Methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**56aa**)

Mp 123–124 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 4H), 2.69 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148.37, 144.94, 138.33, 135.55, 131.03, 129.51, 125.99, 124.38, 124.06, 123.98, 122.36, 120.37, 117.07, 115.44, 114.00, 19.81. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺ requires 233.1079, found 233.1077.

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**56aa**と類似の操作を行い、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**57aa**を得た。

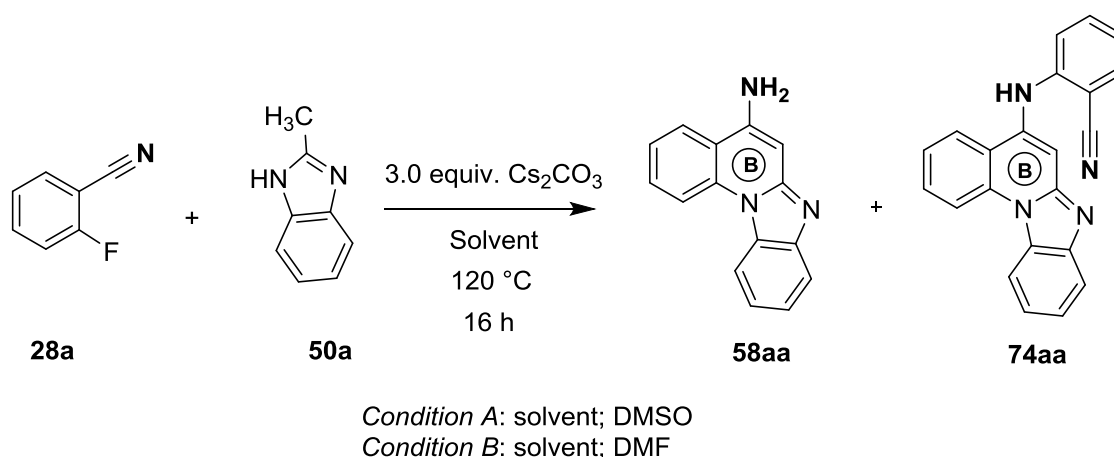
5-Phenylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**57aa**)

Prepared from **27a** and **50a** in an analogous manner for preparation of **56aa**. Yield: 94%. White solid. Mp 161–162 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64–7.46

(m, 9H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.12, 145.29, 143.46, 138.25, 136.07, 131.05, 129.86, 129.69, 128.86, 128.67, 128.61, 124.67, 124.15, 123.32, 122.80, 120.65 (2C), 117.73, 115.67, 114.22 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 295.1235, found 295.1241.

< Scheme 2-15に関する実験 >

B環部5位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン58aaの合成法



Condition A: アルゴン気流下, 2-フルオロベンズニトリル (**28a**) (145 mg, 1.20 mmol) のDMSO (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール**50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて120 °C下16時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50:1) で溶出すると, アミノベンズニトリル体**74aa**を54 mg (16% 収率) 橙色結晶として得た. さらに同条件下溶出すると, 5-アミノベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン**58aa**を161 mg (69% 収率) 黄色結晶として得た.

Condition B: 溶媒としてDMSOを使用する代わりにDMFを使用してその他の反応条件をCondition Aと同じにして反応に付したところ, 5-アミノベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン**58aa**を16 mg (7% 収率) 黄色結晶として得た.

5-Aminobenzimidazo[1,2-a]quinoline (**58aa**)

Mp 217–219 °C. UV-vis absorption and emission (CH_2Cl_2 , 100 nM) $\lambda_{\text{ab}/\text{max}}$ = 343 nm, $\lambda_{\text{em}/\text{max}}$ = 392 nm. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.29 (brs, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.76, 146.86, 145.22, 135.07, 130.45, 124.09, 123.51, 123.44, 120.03, 117.48, 117.39, 115.74,

113.40, 90.10, 48.59. HR-MS (ESI) calcd for $C_{15}H_{12}N_3$ $[M+H]^+$ requires 234.1031, found 234.1037.

2-[(Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-5-yl)amino]benzonitrile (74aa)

Mp 189–191 °C. IR (neat): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2223, 1633, 1595, 1544, 1482, 1453, 1389, 752,

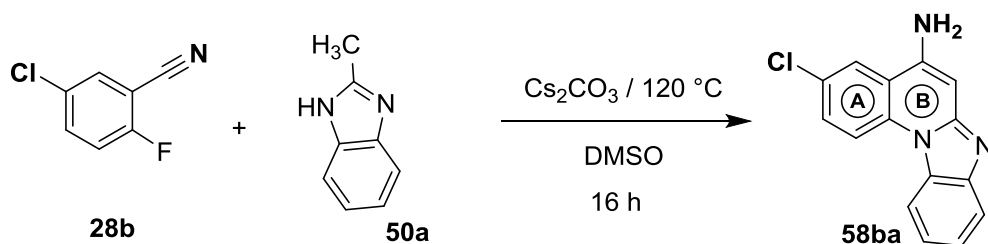
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 6H), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.80, 145.29, 145.02, 139.04, 136.14, 134.17, 133.30, 130.96, 130.64, 124.47, 124.31, 123.05, 122.26, 122.01, 119.94, 119.21, 118.53, 117.00, 116.01, 113.62, 103.20, 101.84.

HR-MS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}N_4$ $[M+H]^+$ requires 335.1297, found 335.1291.

第二章 第二節 第六項 実験の部

< Table 2-5に関する実験 >

A環部の3位に置換基を有し、B環部の5位にアミノ基を有するベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン**58**の合成法



アルゴン気流下、2-フルオロベンズニトリル **28b** (187 mg, 1.20 mmol) の DMSO (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50a** (132 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120°C 下 16 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で溶出し、5-アミノベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **58ba** を 126 mg (47% 収率) 淡黄色結晶として得た。

5-Amino-3-chlorobenzimidazo[1,2-a]quinoline (**58ba**)

Mp $280\text{--}281^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (brs, 2H), 6.54 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.54, 145.74, 145.44, 133.70, 130.31, 129.85, 127.94, 123.62, 123.56, 120.24, 119.05, 117.82, 117.62, 113.29, 91.24. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 268.0641, found 268.0642.

ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン **58ba** と類似の操作を行い、ベンズイミダゾ[1,2-a]キノリン類縁体 **58ca**–**58fa** を得た。

5-Amino-3-bromobenzimidazo[1,2-a]quinoline (**58ca**)

Prepared from **28c** and **50a** in an analogues manner for preparation of **58ba**. Yield: 52%.

Yellow solid. Mp $284\text{--}286^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (brs, 2H), 6.53 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.50, 145.70, 145.40, 134.30, 132.65, 130.30, 126.47, 123.64, 120.25, 119.36, 117.84, 117.80, 115.95, 113.33, 91.20. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 312.0136, found 312.0136.

5-Amino-3-(trifluoromethyl)benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (58da)

Prepared from **28d** and **50a** in an analogous manner for preparation of **58ba**. Yield: 68%. Pale yellow solid. Mp 282–284 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (brs, 2H), 6.57 (s, 1H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 150.81, 146.17, 145.58, 137.16, 130.35, 126.35, 124.25 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 270.0 Hz), 123.95, 123.59 (t, $^2J_{\text{CF}}$, 32.0 Hz), 121.71 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 4.0 Hz), 120.47, 117.92, 117.58, 116.66, 113.45, 91.35. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 302.0903, found 302.0903.

5-Amino-3-methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (58ea)

Prepared from **28e** and **50a** in an analogous manner for preparation of **58ba**. Yield: 43%. Pale yellow solid. Mp 222–224 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.67 (brs, 2H), 2.56 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149.71, 147.89, 142.61, 133.25, 132.83, 131.72, 129.95, 124.00, 123.76, 120.48, 117.15, 116.45, 115.84, 113.56, 88.75, 20.68. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 248.1188, found 248.1188.

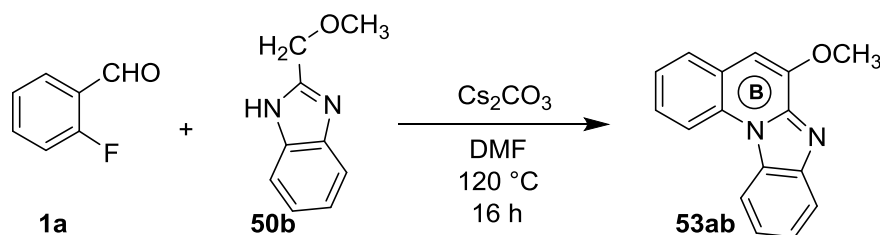
5-Amino-3-methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (58fa)

Prepared from **28f** and **50a** in an analogous manner for preparation of **58ba**. Yield: 36%. Pale yellow solid. Mp 271–272 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.93 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 155.31, 150.31, 146.45, 145.16, 130.31, 129.43, 123.09, 119.76, 118.62, 117.83, 117.48, 117.03, 112.97, 107.14, 90.48, 55.78. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 264.1137, found 264.1133.

第二章 第二節 第七項 実験の部

< Table 2-6 に関する実験 >

B環部6位に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類**53**の合成法



アルゴン気流下 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (149 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50b**⁶⁴⁾ (162 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120°C 下 16 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ab** を 144 mg (58% 収率) 淡黄色結晶として得た。

6-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53ab**)

Mp $154\text{--}155^\circ\text{C}$. UV-vis absorption and emission (CH_2Cl_2 , 100 nM) $\lambda_{\text{ab}/\text{max}} = 351\text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}/\text{max}} = 416\text{ nm}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.54 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.16 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 147.30, 144.24, 143.75, 131.91, 131.40, 128.13, 126.73, 124.48, 124.39, 123.91, 123.04, 121.11, 114.87, 113.93, 104.19, 56.03. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 249.1028, found 249.1028.

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ab** と同様の操作を行い、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ac–53ae** を得た。

6-(Methythio)benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53ac**)

Prepared from **1a** and **50c**⁶⁴⁾ in an analogous manner for preparation of **53ab**. Yield: 80%. Pale yellow solid. Mp $225\text{--}226^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 7.69

(ddd, $J = 8.5$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.58–7.46 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 2.71 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 146.11, 144.23, 133.32, 131.14, 129.15, 128.06, 127.91, 124.39, 124.22, 123.59, 122.93, 122.38, 120.94, 114.88, 113.92, 14.31. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 265.0799, found 265.0801.

6-Methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ad)

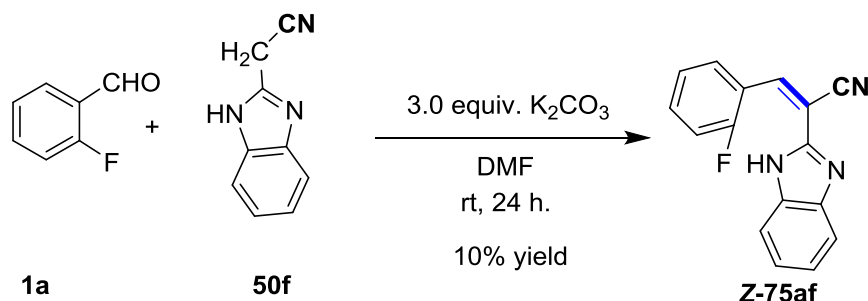
Prepared from **1a** and **50d**⁶⁵⁾ in an analogous manner for preparation of **53ab**. Yield: 66%. Pale yellow solid. Mp 139–141 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.57–7.46 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149.02, 144.39, 134.68, 131.29, 128.82, 128.56, 128.44, 126.75, 124.25, 123.98, 123.58, 122.57, 120.49, 114.85, 113.92, 17.81. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 233.1081, found 233.1079.

4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-yl)morpholine (53ae)

Prepared from **1a** and **50e**⁶⁶⁾ in an analogous manner for preparation of **53ab**. Yield: 39%. Pale yellow solid. Mp 253–255 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.5$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.55–7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 145.07, 144.03, 139.86, 132.52, 131.09, 128.11, 126.80, 124.24 (3C), 122.77, 120.82, 114.76, 114.0, 111.72, 66.84 (2C), 50.52 (2C). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 304.1450, found 304.1441.

< Scheme 2-17 に関する実験 >

(*Z*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(2-fluorophenyl)acrylonitrile (**Z-75af**)

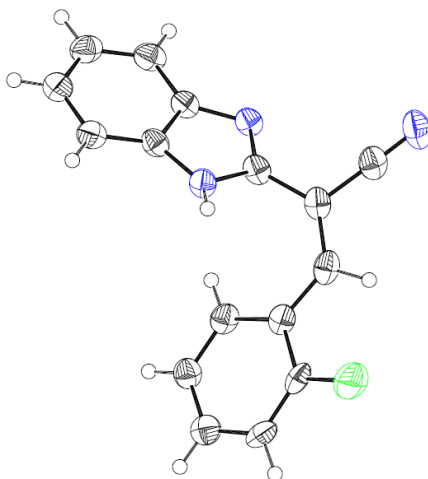


アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (137 mg, 1.1 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール**50f** (157 mg, 1.00 mmol) および炭酸カリウム (420 mg, 300 mmol) を順次加えて室温下24時間撹拌した。反応液に精製水を加えて酢酸エ

チルで2回抽出した．合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝ 3：1）で精製し，アクリロニトリル体**Z-75af**を26 mg（10% 収率）黄色結晶として得た．

Mp 228–230 °C. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 13.3 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 3H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 160.31 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 251 Hz), 146.99, 136.52, 136.46, 133.77 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 9.0 Hz), 128.60 (2C), 125.13 (2C), 125.10, 123.17 (2C), 120.81 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 11 Hz), 116.19 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 21 Hz), 115.64, 105.42. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 264.0937, found 264.0940.

Compound **Z-75af**のX線結晶構造解析データ



Experimental details

Crystal data

Chemical formula $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_3$

M_r 263.27

Crystal system, space group Orthorhombic, $Pca2_1$

Temperature (K) 90

a , b , c (Å) 9.6927 (10), 16.2191 (17), 16.3915 (17)

V (Å³) 2576.9 (5)

Z 8

Radiation type Mo $K\alpha$

μ (mm⁻¹) 0.09

Crystal size (mm) 0.20 × 0.07 × 0.06

Data collection

Diffractometer Bruker *SMART APEX II* CCD

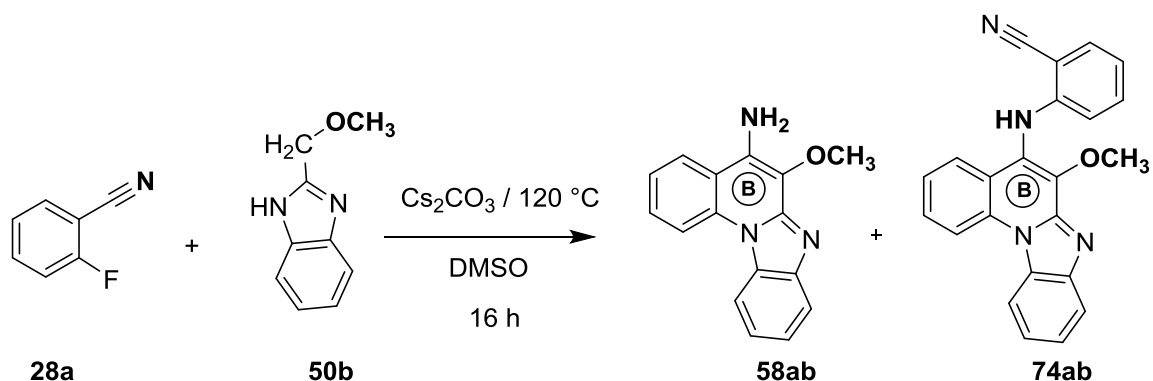
diffractometer

Absorption correction Numerical
 Crystal Faces plugin in Bruker *APEX2* software
 T_{\min} , T_{\max} 0.874, 0.994
 No. of measured,
 independent and
 observed [$I > 2\sigma(I)$]
 reflections
 11660, 3737, 3334
 R_{int} 0.027
 $(\sin \theta/\lambda)_{\max}$ (\AA^{-1}) 0.595
 Refinement
 $R[F2 > 2\sigma(F2)]$, $wR(F2)$, S 0.066, 0.195, 1.08
 No. of reflections 3737
 No. of parameters 367
 No. of restraints 265
 H-atom treatment H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
 $\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e \AA^{-3}) 1.28, -0.45
 Absolute structure Flack x determined using 1128 quotients $[(I^+)-(I^-)]/[(I^+)+(I^-)]$ (Parsons,
 Flack and Wagner, Acta Cryst.
 B69 (2013) 249-259).
 Absolute structure parameter 0.0 (4)

第二章 第二節 第八項 実験の部

< Table 2-7 に関する実験 >

B環部5位にアミノ基および6位に種々の置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類58の合成法



アルゴン気流下、2-フルオロベンゾニトリル (**28a**) (145 mg, 1.20 mmol) の DMSO (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50b**⁶⁴⁾ (162 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120°C 下 16 時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で溶出すると、アミノベンゾニトリル体 **74ab** を 77 mg (21% 収率) 黄色結晶として得た。さらに同条件下溶出すると、5-アミノベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **58ab** を 161 mg (61% 収率) 黄色結晶として得た。

5-Amino-6-methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**58ab**)

Mp $200\text{--}202^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.21 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 146.37, 145.37, 135.86, 132.59, 130.72, 128.88, 125.28, 124.13, 123.54 (2C), 120.49, 118.20, 117.59, 115.35, 113.64, 59.13. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 264.1137, found 264.1141.

2-((6-Methoxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-5-yl)amino)benzonitrile (**74ab**)

Yellow solid. Mp $119\text{--}200^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62–7.51 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J =$

8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.24 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.30, 144.91, 144.77, 141.48, 134.07, 133.39, 133.00, 131.29, 128.67, 125.96, 125.28, 124.84, 124.50, 123.22, 120.99, 120.95, 120.02, 117.56, 115.48, 115.45, 114.04, 99.01, 61.51. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 365.1402, found 365.1398.

上記と類似の操作を行い、5-アミノベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン**58ac–58ag**およびアミノベンズニトリル体**74ac–74ad**を得た。

5-Amino-6-methylthiobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**58ac**)

Prepared from **28a** and **50c**⁶⁴⁾ in an analogous manner for the preparation of **58ab** Yield: 39%. Yellow solid. Mp 182–184 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 150.18, 148.06, 145.10, 134.64, 131.11, 130.94, 124.93, 123.72, 123.48, 120.53, 118.21, 116.30, 115.66, 113.61, 93.92, 16.41. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 280.0908, found 280.0913. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: C, 68.79; H, 4.69; N, 15.04. Found: C, 68.61; H, 4.89; N, 14.94.

2-((6-(Methylthio)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-5-yl)amino)benzonitrile (**74ac**)

Prepared from **28a** and **50c**⁶⁴⁾ in an analogous manner for the preparation of **74ab**. Yield: 28%. Pale yellow solid. Mp 232–233 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.13, 148.05, 145.06, 140.87, 135.61, 133.97, 133.37, 131.45, 130.59, 126.90, 124.79, 124.32, 123.13, 121.15, 121.02, 119.59, 118.82, 117.27, 116.75, 115.76, 114.03, 100.70, 18.32. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 381.1174, found 381.1179.

5-Amino-6-methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**58ad**)

Prepared from **28a** and **50d**⁶⁵⁾ in an analogous manner for the preparation of **58ab** Yield: 77%. Pale yellow solid. Mp 266–267 °C. ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 151.19, 145.14, 141.96, 133.71, 131.09, 129.24, 123.68, 123.38, 123.32, 120.08, 117.82, 117.36, 115.36, 113.51, 97.56, 11.34.

HR-MS (ESI) calcd for $C_{16}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$ requires 248.1188, found 248.1190. Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}N_3$: C, 77.71; H, 5.30; N, 16.99. Found: C, 77.50; H, 5.42; N, 16.84.

2-((6-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-5-yl)amino)benzonitrile (74ad)

Prepared from **28a** and **50d**⁶⁵⁾ in an analogous manner for the preparation of **74ab**. Yield: 10%. Pale yellow solid. Mp 240–241 °C. ¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60–7.46 (m, 4H), 7.29–7.26 (m, 1H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.66 (s, 3H). HR-MS (ESI) calcd for $C_{23}H_{17}N_4$ $[M+H]^+$ requires 349.1453, found 349.1454.

5-Aminobenzo[4,5]imidazo[1,2*a*]quinoline-6-carbonitrile (58af)

Prepared from **28a** and **50f** in an analogous manner for the preparation of **58ab**. Yield: 49%, Yield: 73% (from conditions using K_2CO_3 instead of Cs_2CO_3). Yellow solid. Mp 297–299 °C. ¹H-NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96–7.93 (m, 3H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 153.04, 147.95, 144.76, 135.61, 133.35, 130.77, 125.26, 124.28, 123.92, 121.17, 118.28, 116.22, 116.08, 115.30, 113.65, 72.96. HR-MS (ESI) calcd for $C_{16}H_{11}N_4$ $[M+H]^+$ requires 259.0984, found 259.0995.

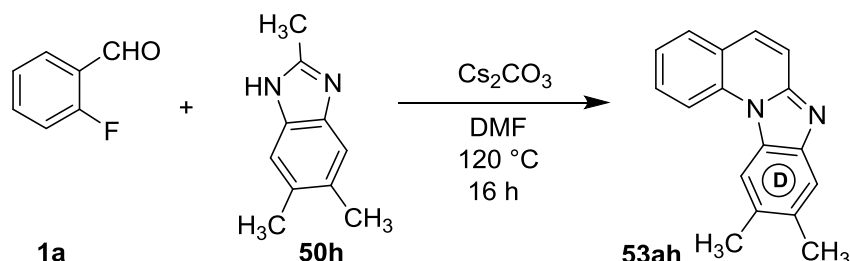
Ethyl 5-aminobenzo[4,5]imidazo[1,2*a*]quinoline-6-carboxylate (58ag)

Prepared from **28a** and **50g** in an analogous manner for preparation of **58ab**. Yield: 52% (from conditions using K_2CO_3 instead of Cs_2CO_3). Pale yellow solid. Mp 269–271 °C. ¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (brs, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 167.82, 151.03, 147.57, 144.75, 135.43, 132.77, 130.08, 125.17, 123.95, 123.50, 120.94, 118.31, 116.29, 115.85, 113.44, 90.5, 60.16, 14.39. HR-MS (ESI) calcd for $C_{18}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ requires 306.1243, found 306.1245.

第二章 第二節 第九項 実験の部

< Table 2-8 に関する実験 >

D環部に置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類**53**の合成法



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (149 mg, 1.2 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にベンズイミダゾール **50h**⁶⁷⁾ (160 mg, 1.00 mmol) および炭酸セシウム (980 mg, 3.00 mmol) を順次加えて 120°C 下 16 時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した．合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 50 : 1）で精製し，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ah** を 170 mg (69% 収率) 黄色結晶として得た．

9,10-Dimethylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53ah**)

Mp $188\text{--}190^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 147.61, 143.25, 135.64, 133.61, 131.91, 130.32, 129.36 (2C), 129.32, 123.83, 123.38, 120.26, 117.74, 115.14, 114.10, 20.99, 20.39. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 247.1235, found 247.1232.

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **53ah** と同様の操作を行い，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **52ai–52am** を得た．

9,10-Dichlorobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**53ai**),

Prepared from **1a** and **50i** in an analogous manner for preparation of **53ah**. Yield: 62%. Yellow solid. mp $222\text{--}223^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149.52, 143.83, 134.93, 132.32, 130.16, 129.82, 129.58, 128.61, 126.25, 124.85, 123.36, 121.02, 117.27, 115.07, 114.85. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 287.0143, found

9-Methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline and 10-methylbenzoimidazo[1,2-*a*]quinoline (53aj)

Prepared from **1a** and **50j** in an analogous manner for preparation of **53ah**. Yield: 49% (for regioisomeric mixture = 1:1). Pale yellow solid. Mp 112–116 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.62 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.95–7.75 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 2.69 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 135.68, 135.54, 134.35, 132.63, 131.05, 130.83, 130.60, 129.52, 129.42, 129.39, 129.36, 128.88, 126.00, 124.20, 123.97; 123.94, 123.43, 123.30, 120.06, 119.88, 117.79, 117.63, 115.18, 115.10, 113.89, 113.40, 148.15, 147.87, 144.94, 142.73, 22.27, 21.59. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺ requires 233.1079, found 233.1078.

8-Methylbenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53ak)

Prepared from **1a** and **50k**⁽⁶⁷⁾ in an analogous manner for preparation of **53ah**. Yield: 67%. Pale yellow solid. Mp 131–134 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 147.52, 143.81, 135.69, 130.88, 130.44, 130.31, 129.54, 129.42, 124.67, 124.08, 123.47, 122.57, 117.80, 115.21, 111.50, 17.23. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺ requires 233.1079, found 233.1077.

8-Methoxybenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53al)

Prepared from **1a** and **50l**⁽⁶⁷⁾ in an analogous manner for preparation of **53ah**. Yield: 71%. Pale yellow solid. Mp 163–165 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76–7.69 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 151.89, 147.08, 135.54, 135.30, 131.93, 130.54, 129.37, 129.29, 124.14, 123.60, 123.32, 118.06, 115.24, 106.66, 104.28; 55.71. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₃N₂O [M+H]⁺ requires 249.1028, found 249.1033.

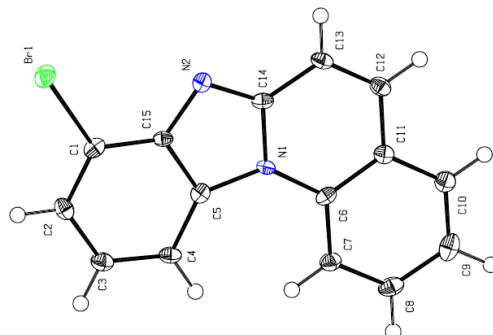
8-Bromobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline (53am)

Prepared from **1a** and **50m**⁽⁶⁷⁾ in an analogous manner for preparation of **53ah**. Yield: 65%. Pale yellow solid. Mp 190–193 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.80–7.76 (m, 4H), 7.55–7.54 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148.40, 143.25, 135.43, 131.90,

131.18, 129.88, 129.67, 127.38, 124.64 123.50, 123.20, 117.80, 115.15, 113.87, 113.14.

HR-MS (ESI) calcd for $C_{15}H_{10}N_2Br$ $[M+H]^+$ requires 297.0027, found 297.0027.

Compound **53am** のX線結晶構造解析データ



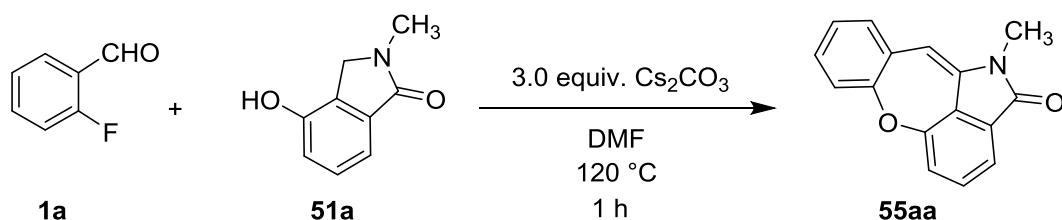
$C_{13}H_8N_4$	$F(000) = 456$
$M_r = 220.23$	$D_x = 1.552 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, Pc	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Hall symbol: $P -2yc$	Cell parameters from 918 reflections
$a = 9.121 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.8\text{--}23.3^\circ$
$b = 5.1142 (15) \text{ \AA}$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
$c = 20.534 (6) \text{ \AA}$	$T = 90 \text{ K}$
$\beta = 100.224 (4)^\circ$	Block, pale yellow
$V = 942.7 (5) \text{ \AA}^3$	$0.17 \times 0.07 \times 0.04 \text{ mm}$
$Z = 4$	

第二章 第三節 第二項 実験の部

< Table 2-9 に関する実験 >

(最適反応条件; Table 2-9, entry 2)

1-Methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (**55aa**)



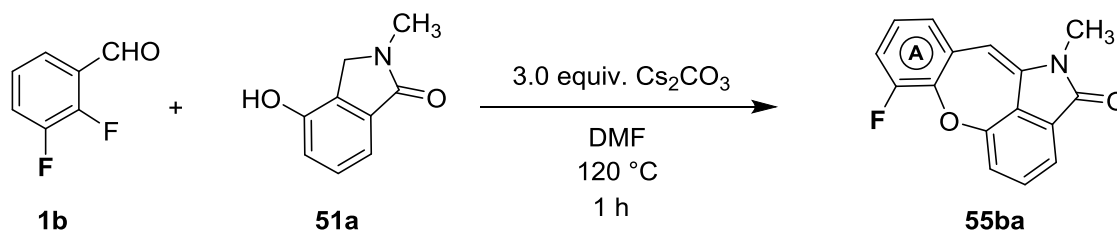
アルゴン気流下, 2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (75 mg, 0.60 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a**⁷¹⁾ (82 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて 120 °C 下 1 時間攪拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し, ジベンゾオキセピンラクタム **55aa** を 116 mg (93% 収率) 黄色結晶として得た.

Mp 139–141 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.07–7.04 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.21 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.28, 153.74, 153.28, 137.24, 132.23, 131.78, 130.35, 129.68, 126.87, 125.67, 124.97, 121.94, 121.07, 117.61, 108.12, 25.57. HR-MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₁NO₂Na [M+Na]⁺ requires 272.0680, found 272.0687.

第二章 第三節 第三項 実験の部

< Table 2-10 に関する実験 >

A 環部に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム **55** の合成法



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド **1b** (86 mg, 0.60 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** (82 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて 120 °C 下 1 時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した．合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 50 : 1）で精製し，ジベンゾオキセピンラクタム **55ba** を 106 mg (79% 収率) 黄色結晶として得た．

7-Fluoro-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**55ba**)

Mp 193–195 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 2H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.40, 154.51 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 246 Hz), 152.99, 141.84 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 11 Hz), 138.06, 132.73, 130.58, 129.60, 126.60 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 3.0 Hz), 125.89, 125.04 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 9.0 Hz), 121.71, 118.44, 116.92 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 20 Hz), 107.63 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 4.0 Hz), 25.82. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}$ requires 268.0774 [MH^+], found 268.0773.

上記と同様の操作を行い，ジベンゾオキセピンラクタム類 **55ca–55ta** を得た．

9-Fluoro-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**55ca**)

Prepared from **1c** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 77%. Yellow solid. Mp 226–228 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12–7.08 (m, 2H), 7.02–6.99 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.51, 159.78 (d, $^1J_{\text{CF}}$, 242 Hz), 153.44, 149.78 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 4.0 Hz), 138.65, 132.86, 130.59, 128.70 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 8.0 Hz), 125.78, 123.44 (d, $^3J_{\text{CF}}$, 8.0 Hz), 121.49, 118.14, 117.72 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 24 Hz), 115.67 (d, $^2J_{\text{CF}}$, 23 Hz), 106.88 (d, $^4J_{\text{CF}}$, 2.0 Hz), 25.86. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}$ requires 268.0774 [MH^+], found: 268.0770.

9-Bromo-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ea)

Prepared from **1e** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 42%.

Yellow solid. Mp 282–284 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO+CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.19 (s, 3H). ¹³C NMR (*d*₆-DMSO+CDCl₃, 100 MHz) δ: 163.72, 150.98, 150.83, 136.05, 132.29, 131.27, 130.22, 128.55, 127.83, 123.53, 122.01, 119.57, 116.04, 115.53, 105.38, 24.00. HRMS calcd for C₁₆H₁₁NO₂Br requires 327.9973 [MH⁺], found 327.9969.

1-Methyl-9-(trifluoromethyl)benzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ga)

Prepared from **1g** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 89%.

Yellow solid. Mp 226–228 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.16 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.33, 156.32, 152.91, 138.54, 132.98, 130.72, 128.88 (q, ⁴*J*_{CF}, 4.0 Hz), 127.66, 127.19 (q, ²*J*_{CF}, 33 Hz), 126.55 (q, ⁴*J*_{CF}, 3.0 Hz), 125.38, 123.82 (q, ¹*J*_{CF}, 270 Hz), 122.61, 121.46, 118.39, 106.85, 25.83. HRMS calcd for C₁₇H₁₁NO₂F₃ requires 318.0742 [MH⁺], found 318.0743.

1,9-Dimethylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ha)

Prepared from **1h** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 88%.

Yellow solid. Mp 193–195 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01–6.98 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.49, 153.65, 151.82, 137.42, 134.58, 132.57, 132.35, 130.57, 130.34, 126.60, 125.84, 121.93, 121.20, 117.66, 108.45, 25.77, 20.44. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₂ requires 264.1025 [MH⁺], found 264.1028.

7-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ia)

Prepared from **1i** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 64%.

Yellow solid. Mp 158–160 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03–7.01 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.65, 153.53, 151.99, 142.80, 137.80, 132.46, 130.39, 128.93, 126.81, 125.17, 123.68, 121.89, 118.89, 113.62, 108.27, 56.73, 25.84. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ requires 280.0974 [MH⁺], found 280.0975.

8-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ja)

Prepared from **1j** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 69%.

Yellow solid. Mp 149–151 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.29, 161.37, 155.02, 153.03, 135.32, 133.01, 132.03, 130.57, 125.90, 121.00, 119.54, 117.85, 110.36, 108.55, 108.16, 55.69, 25.78. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ requires 280.0974 [MH⁺], found 280.0972.

9-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one(55ka)

Prepared from **1k** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 63%. Red solid. Mp 146–148 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.55, 156.72, 153.81, 147.64, 138.05, 132.50, 130.57, 128.03, 125.83, 122.94, 121.31, 117.72, 117.02, 114.05, 107.99, 55.78, 25.82. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ requires 280.0974 [MH⁺], found 280.0974.

10-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one(55la)

Prepared from **1l** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 92%.

Yellow solid. Mp 205–207 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.57, 157.68, 155.23, 153.46, 136.85, 132.27, 130.52, 129.82, 126.76, 121.08, 117.95, 117.21, 114.93, 107.69, 101.69, 56.45, 25.91. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ requires 280.0974 [MH⁺], found 280.0971.

8,9-Dimethyl-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ma)

Prepared from **1m** and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 76%.

Orange solid. Mp 188–190 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.27, 153.48, 149.91, 147.79, 145.77, 136.25, 132.27, 130.52, 126.12, 120.91, 118.50, 117.78, 114.33, 108.29, 106.52, 56.51, 56.28, 25.78. HRMS calcd for C₁₈H₁₆NO₄ requires 310.1079 [MH⁺], found 310.1082.

7,8-Dimethyl-1-Methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ta)

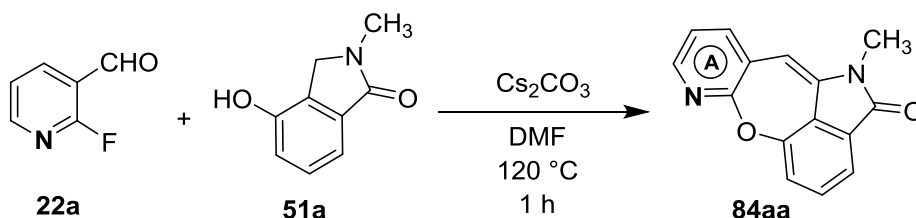
Prepared from **1t**⁷³⁾ and **51a** in an analogous manner for preparation of **55ba**. Yield: 63%.

Yellow solid. Mp 161–163 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.7 Hz, 0.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.33, 154.95, 152.85, 148.10, 141.59, 135.31, 132.01, 130.43, 126.41, 126.27, 121.47, 121.40, 118.18, 108.78, 107.86, 61.65, 56.27, 25.79. HRMS calcd for C₁₈H₁₆NO₄ requires 310.1079 [MH⁺], found 310.1080.

第二章 第三節 第四項 実験の部

< Table 2-11 に関する実験 >

A環部がピリジン環であるジベンゾオキセピンラクタム類84の合成法



アルゴン気流下、2-フルオロニコチンアルデヒド (**22a**) (75 mg, 0.60 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に4-ヒドロキシイソインドリノン**51a** (82 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて120 °C下1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 20 : 1）で精製し、ジベンゾオキセピンラクタム**84aa**を110 mg（88% 収率）黄色結晶として得た。

1-Methylpyrido[3',2':6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**84aa**)

Mp 210–212 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 8.01 (dd, *J* = 4.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.20 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.36, 158.49, 151.84, 147.15, 140.78, 138.44, 133.14, 130.52, 125.00, 123.05, 122.11, 121.51, 118.48, 104.97, 25.88. HRMS calcd for C₁₅H₁₁N₂O₂ requires 251.0821 [MH⁺], found 251.0818.

ジベンゾオキセピンラクタム**84aa**と類似の操作を行い、ジベンゾオキセピンラクタム**84ca**を得た。

1-Methylpyrido[4',3':6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**84ca**)

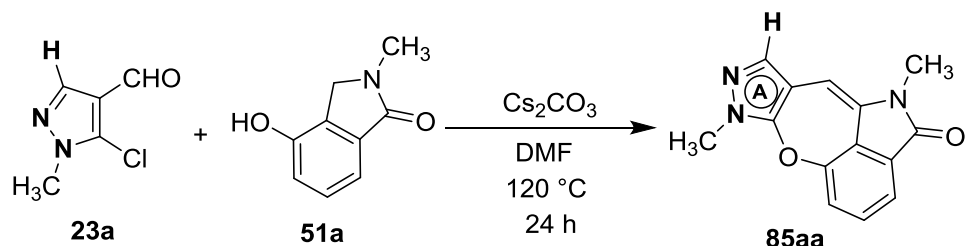
Prepared from **22c** and **51a** in an analogous manner for preparation of **84aa**. Yield: 68%.

Yellow solid. Mp 182–184 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 8.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.20 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.48, 153.67,

149.63, 146.65, 143.46, 141.62, 134.41, 133.54, 130.80, 125.18, 124.57, 121.95, 118.45, 105.09, 25.93. HRMS calcd for $C_{15}H_{11}N_2O_2$ $[MH^+]$ requires 251.0821, found 251.0818.

< Table 2-12 に関する実験 >

A環部がピラゾール環であるジベンゾオキセピンラクタム類**85**の合成法



アルゴン気流下，ピラゾールアルデヒド **23a**³³⁾ (87 mg, 0.60 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に 4-ヒドロキシインドリノン **51a** (82 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて 120 °C 下 24 時間撹拌した．反応液を室温まで放冷した後，精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した．合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後，無水硫酸マグネシウムにて乾燥し，減圧下溶媒を留去した．得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し，ジベンゾオキセピンラクタム **85aa** を 53 mg（42% 収率）濃黄色結晶として得た．

1,7-Dimethyl-1,7-dihydro-2H-pyrazolo[4',3':6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**85aa**)

Mp 200–202 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.32 (dd, $J = 7.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 165.14, 150.85, 147.88, 138.38, 132.88, 131.94, 131.91, 124.60, 120.02, 118.76, 101.32, 100.89, 34.66, 25.90. HRMS calcd for $C_{14}H_{12}N_3O_2$ $[MH^+]$ requires 254.0929, found 254.0929.

ジベンゾオキセピンラクタム **85aa** と類似の操作を行い，ジベンゾオキセピンラクタム **85ba** および **85da** を得た．

1,7,9-Trimethyl-1,7-dihydro-2H-pyrazolo[4',3':6,7]oxepino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (**85ba**)

Prepared from **23b** and **51a** in an analogous manner for preparation of **85aa**. Yield: 37%. Yellow solid. Mp 230–232 °C. 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.15 (s, 3H),

2.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.10, 150.86, 148.06, 146.05, 132.03, 131.84, 131.79, 124.79, 119.91, 118.65, 100.66, 99.61, 34.19, 25.92, 12.43. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{MH}^+]$ requires 268.1086, found 268.1088.

1,7-Dimethyl-9-(trifluoromethyl)-1,7-dihydro-2H-pyrazolo[4',3':6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1H)-one (85da)

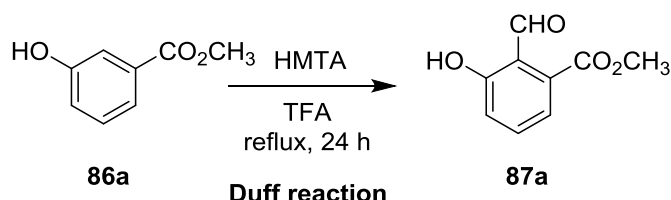
Prepared from **23d** and **51a** in an analogous manner for preparation of **85aa**. Yield: 29%.

Yellow solid. Mp 228–230 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 165.09, 150.41, 148.26, 137.85 (q, $^2J_{\text{CF}}$, 37 Hz), 134.61, 132.62, 132.08, 124.23, 121.12 (q, $^1J_{\text{CF}}$, 268 Hz), 120.18, 119.28, 100.24, 97.45 (q, $^3J_{\text{CF}}$, 1.0 Hz), 35.26, 25.95. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ $[\text{MH}^+]$ requires 322.0803, found 322.0807.

第二章 第三節 第五項 実験の部

< Table 2-13に関する実験 >

4-6位に置換基を有するサリチルアルデヒド**87**の合成 (Duff reaction)



アルゴン気流下, Methyl 4-hydroxybenzoate (**86a**) (1.00 g, 6.60 mmol)のトリフルオロ酢酸 (30 mL) 溶液にヘキサメチレンテトラミン (HMTA) (2.03 g, 14.5 mmol)を加えて加熱還流下 24 時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 減圧濃縮した. 残渣に精製水を加えた後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH が 7 付近になるまで加えて酢酸エチルで 2 回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, サリチルアルデヒド **87a** を 0.76 g (64% 収率) 無色結晶として得た.

Methyl 2-formyl-3-hydroxybenzoate (**87a**)

Colorless solid. Mp 41–43 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.20 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197.63, 166.50, 163.35, 136.07, 133.74, 122.76, 122.45, 118.53, 53.02. HR-MS (ESI) calcd for C₉H₈O₄Na [M+Na]⁺ requires 203.0320, found 203.0317.

サリチルアルデヒド **87a**と同様の操作を行い, サリチルアルデヒド **87b–87h**を得た.

Methyl 2-formyl-3-hydroxy-4-methylbenzoate (**87b**)

Prepared from **86b** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 86%. Pale yellow solid. Mp 50–52 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.55 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 198.08, 166.65, 161.93, 136.43, 132.96, 131.05, 122.18, 117.79, 52.85, 16.02. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O₄Na [M+Na]⁺ requires 217.0477, found 217.0480.

Methyl 2-formyl-3-hydroxy-4-methoxybenzoate (87c)

Prepared from **86c** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 50%. Yellow solid. Mp 90–92 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.65 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 198.38, 166.03, 153.63, 152.07, 123.55, 123.43, 118.54, 114.63, 56.19, 52.45. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O₅Na [M+Na]⁺ requires 233.0426, found 233.0424.

Methyl 2-formyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoate (87d)

Prepared from **86d** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 14%. Colorless solid. Mp 83–84 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.73 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 195.69, 166.60, 166.27, 165.55, 135.38, 112.93, 112.10, 104.12, 56.14, 53.03. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O₅Na [M+Na]⁺ requires 233.0426, found 233.0432.

Methyl 2-formyl-3-hydroxy-6-methoxybenzoate (87e)

Prepared from **86e** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 12%. Yellow solid. Mp 65–67 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 11.11 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 194.82, 166.22, 156.31, 149.48, 125.45, 122.60, 120.53, 116.99, 57.57, 53.09. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O₅Na [M+Na]⁺ requires 233.0426, found 233.0424.

Methyl 4-Bromo-2-formyl-3-hydroxybenzoate (87f)

Prepared from **86f** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 59%. Pale yellow solid. Mp 106–108 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.92 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197.07, 165.27, 163.73, 134.67, 130.67, 125.84, 125.60, 117.51, 53.35. HR-MS (ESI) calcd for C₉H₇O₄BrNa [M+Na]⁺ requires 280.9425, found 280.9421.

Methyl 5-Bromo-2-formyl-3-hydroxybenzoate (87g)

Prepared from **86g** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 35%. Pale yellow solid. Mp 104–106 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.29 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197.46, 165.90, 159.91, 139.21, 132.75, 122.97, 119.13, 117.23, 53.24. HR-MS (ESI) calcd for C₉H₇O₄BrNa [M+Na]⁺ requires 280.9425, found 280.9427.

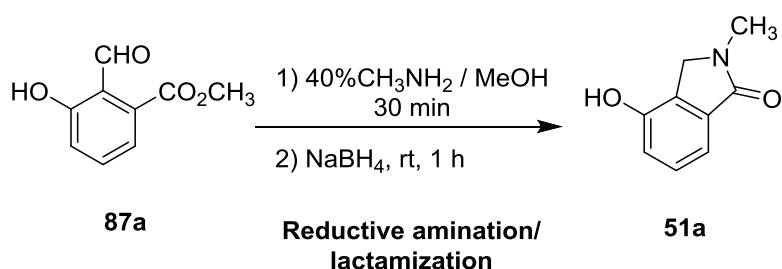
Methyl 6-Bromo-2-formyl-3-hydroxybenzoate (87h)

Prepared from **86h** in an analogous manner for preparation of **87a**. Yield: 42%. Pale yellow

solid. Mp 74–76 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.56 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 194.22, 166.13, 161.56, 140.83, 138.86, 121.47, 118.25, 109.20, 53.49. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 280.9425, found 280.9428.

< Table 2-13に関する実験 >

5-7位に置換基を有する4-ヒドロキシイソインドリノン**51**の合成 (Reductive amination/lactamization)



サリチルアルデヒド **87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に 40%メチルアミンのメタノール溶液 (174 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下 30 分撹拌した。同温下, 反応液に NaBH_4 (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1 時間撹拌した。反応液を精製水で希釈し, 1.0 mol/L 塩酸を pH が 6 付近になるまで加えた後, 酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をヘキサン–ジエチルエーテル混合液で洗浄してろ取することで, 4-ヒドロキシイソインドリノン **51a** を 300 mg (92% 収率) 無色結晶として得た。

4-Hydroxy-2-methylisoindolin-1-one (**51a**)

Mp 246–248 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 10.0 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.05 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.53, 152.34, 134.28, 129.22, 127.46, 117.55, 113.42, 49.28, 28.96. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 186.0531, found 186.0535.

4-ヒドロキシイソインドリン**51a**と同様の操作を行い, 4-ヒドロキシイソインドリン**51b–51h**を得た。

4-Hydroxy-2,5-dimethylisoindolin-1-one (**51b**)

Prepared from **87b** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 83%. Colorless

solid. Mp 224–226 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 9.37 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.55, 149.90, 131.92, 130.53, 127.75, 127.29, 113.57, 49.57, 28.92, 16.21. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₁NO₂Na [M+Na]⁺ requires 200.0687, found 200.0688.

4-Hydroxy-5-methoxy-2-methylisoindolin-1-one (51c)

Prepared from **87c** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 91%. Colorless solid. Mp 199–201 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 9.32 (brs, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.50, 150.03, 141.07, 127.79, 125.97, 114.00, 111.96, 56.15, 49.02, 28.98. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₁NO₃Na [M+Na]⁺ requires 216.0637, found 216.0631.

4-Hydroxy-6-methoxy-2-methylisoindolin-1-one (51d)

Prepared from **87d** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 85%. Colorless solid. Mp 256–258 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.1 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.41, 160.75, 152.98, 134.92, 120.38, 104.79, 97.53, 55.37, 48.98, 29.07. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂NO₃ [M+H]⁺ requires 194.0817, found 194.0817.

4-Hydroxy-7-methoxy-2-methylisoindolin-1-one (51e)

Prepared from **87e** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 52%. Colorless solid. Mp 233–235 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 9.44 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 166.17, 149.62, 145.77, 129.50, 120.66, 118.43, 112.58, 56.15, 48.67, 28.84. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₁NO₃Na [M+Na]⁺ requires 216.0637, found 216.0633.

5-Bromo-4-hydroxy-2-methylisoindolin-1-one (51f)

Prepared from **87f** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 76%. Colorless solid. Mp 255–257 °C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.4 (brs, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.05 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 166.71, 148.93, 133.63, 132.79, 128.95, 114.95, 113.31, 49.73, 28.98. HR-MS (ESI) calcd for C₉H₉NO₂Br [M+H]⁺ requires 241.9817, found 241.9819.

6-Bromo-4-hydroxy-2-methylisoindolin-1-one (51g)

Prepared from **87g** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 77%. Colorless solid. Mp 275 °C (decomposed). ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.6 (brs, 1H), 7.22 (d, *J*

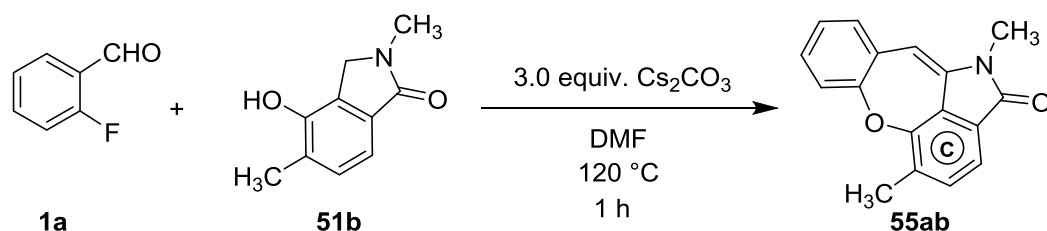
= 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.05 (s, 3H). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 166.05, 153.47, 136.01, 127.19, 121.17, 119.95, 116.00, 49.13, 29.05. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 241.9817, found 241.9816.

7-Bromo-4-hydroxy-2-methylisoindolin-1-one (51h)

Prepared from **87h** in an analogous manner for preparation of **51a**. Yield: 57%. Colorless solid. Mp 267 °C (decomposed). ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 10.3 (brs, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz) δ : 165.49, 151.94, 133.24, 130.81, 130.53, 119.13, 105.41, 48.08, 29.08. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 241.9817, found 241.9817.

< Table 2-14に関する実験 >

C環部3-5位に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム**55**の合成



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (75 mg, 0.60 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に4-ヒドロキシイソインドリノン**51b** (89 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて120 °C下1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し、ジベンゾオキセピンラクタム**55ab**を110 mg (83% 収率) 黄色結晶として得た。

1,5-Dimethylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1H)-one (**55ab**)

Mp 129–131 °C. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.66, 153.80, 151.36, 137.83, 134.01, 131.73, 131.41, 129.69, 128.45, 127.64, 126.07, 125.21, 122.24, 117.58, 107.83, 25.77, 16.46. HR-MS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 264.1025, found 264.1021.

上記と同様の操作を行い、ジベンゾオキセピンラクタム類**55ac–55ah**を得た。

5-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ac)

Prepared from **1a** and **51c** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 59%, 83% (for conditions adding 3.0 equiv. 18-crown-6). Yellow solid, Mp 132–134 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.42, 153.73, 152.06, 142.16, 137.79, 131.59, 129.78, 127.84, 127.43, 125.39, 122.53, 122.23, 118.76, 115.23, 107.91, 56.92, 25.82. HR-MS (ESI) calcd. for C₁₇H₁₄NO₃ [M+H]⁺ requires 280.0974, found 280.0970.

4-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ad)

Prepared from **1a** and **51d** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 77%. Yellow solid, Mp 184–186 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO+CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.11–7.06 (m, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75–6.74 (m, 1H), 6.51–6.50 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). ¹³C NMR (*d*₆-DMSO+CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.06, 163.24, 153.36, 152.57, 136.34, 131.75, 130.83, 129.09, 126.65, 124.87, 121.32, 117.86, 107.32, 106.28, 101.41, 55.71, 25.32. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ [MH⁺] requires 280.0974, found 280.0975.

3-Methoxy-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ae)

Prepared from **1a** and **51e** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 72%. Yellow solid, Mp 131–133 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.13–7.09 (m, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.16, 153.98, 152.88, 146.88, 137.39, 131.64, 129.83, 128.13, 127.89, 125.16, 123.05, 122.08, 116.53, 114.60, 108.31, 56.51, 25.66. HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ [MH⁺] requires 280.0974, found 280.0972.

5-Bromo-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55af)

Prepared from **1a** and **51f** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 2%, 14% (for conditions using K₂CO₃ instead of Cs₂CO₃). Yellow solid, Mp 164–166 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.02–7.00 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.28 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.82, 153.34, 150.04, 136.81, 136.00, 131.87, 130.28, 129.55, 127.17, 126.96, 125.84, 122.68, 118.77, 115.98, 108.95, 25.98. HRMS calcd for C₁₆H₁₁NO₂Br [MH⁺] requires 327.9973, found 327.9972.

4-Bromo-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ag)

Prepared from **1a** and **51g** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 47%. Yellow solid, Mp 229–231 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.99–6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.24 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.18, 153.66, 153.64, 136.73, 132.28, 131.53, 130.19, 126.52, 125.52, 125.45, 124.67, 124.18, 122.17, 120.92, 108.85, 25.94. HRMS calcd for C₁₆H₁₁NO₂Br [MH⁺] requires 327.9973, found 327.9980.

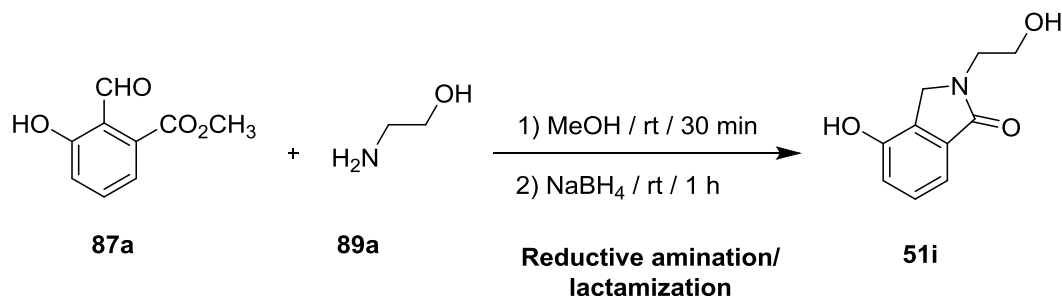
3-Bromo-1-methylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ah)

Prepared from **1a** and **51h** in an analogous manner for preparation of **55ab**. Yield: 33% (for conditions using K₂CO₃ instead of Cs₂CO₃). Yellow solid, Mp 184–186 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15–7.10 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 164.45, 153.65, 152.86, 136.56, 135.89, 132.06, 130.21, 128.25, 127.48, 126.88, 125.50, 122.85, 122.08, 111.50, 108.66, 25.95. HRMS calcd for C₁₆H₁₁NO₂Br [MH⁺] requires 327.9973, found 327.9970.

第二章 第三節 第六項 実験の部

< Table 2-15, entry 1およびentry 2に関する実験 >

2位に置換基を有する4-ヒドロキシイソインドリノン**51**の合成 (Reductive amination/lactamization)



サリチルアルデヒド**87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に2-アミノエタノール (**89a**) (147 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下30分撹拌した. 同温下, 反応液にNaBH₄ (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1時間撹拌した. 反応液を精製水で希釈し, 1.0 mol/L塩酸をpHが6付近になるまで加えた後, 酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテル混合液で洗浄してろ取することで, 4-ヒドロキシイソインドリノン**51i**を348 mg (90% 収率)無色結晶として得た.

4-Hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1-one (**51i**)

Mp 191–193 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.0 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (brs, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.64, 152.40, 134.38, 129.19, 127.92, 117.55, 113.46, 59.29, 48.46, 44.60. ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ: 171.52, 153.97, 135.28, 130.74, 129.63, 119.11, 115.33, 61.32, 50.65, 46.40. HR-MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂NO₃ [M+H]⁺ requires 194.0817, found 194.0815. 得られた**51i**のスペクトルデータは, 中谷らによって単離されたもの⁷⁸⁾と一致した.

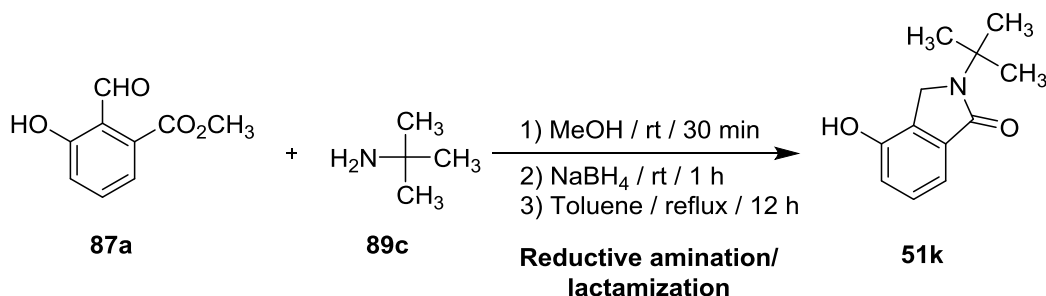
4-ヒドロキシイソインドリン**51i**と同様の操作を行い, 4-ヒドロキシイソインドリン**51j**を得た.

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-hydroxyisoindolin-1-one (**51j**)

Prepared from **87a** and **89b** in an analogous manner for preparation of **51i**. Yield: 95%. Colorless solid. Mp 169–171 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 9.98 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.72 (s, 6H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.41, 152.47, 148.85, 148.16, 134.00, 129.82, 129.39, 127.47, 120.10, 117.80, 113.72, 111.93, 111.80, 55.51, 55.45, 46.98, 45.23. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇NO₄Na [M+Na]⁺ requires 322.1055, found 322.1045.

< Table 2-15, entry 3に関する実験 >

2-(*tert*-Butyl)-4-hydroxyisoindolin-1-one (**51k**)

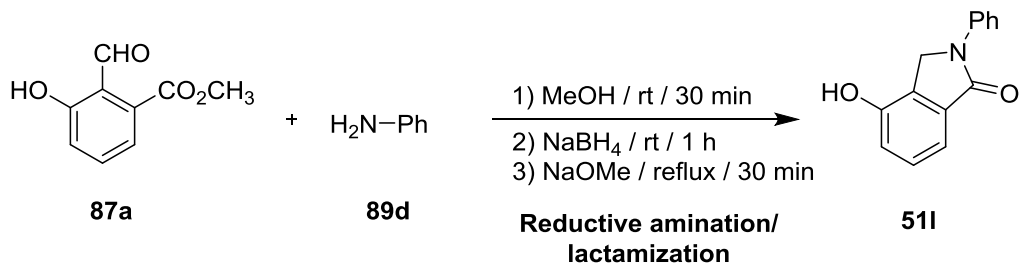


サリチルアルデヒド**87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に*tert*-ブチルアミン (**89c**) (176 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下30分撹拌した. 同温下, 反応液にNaBH₄ (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1時間撹拌した. その後, 反応液にトルエン (10 mL)を加えて加熱還流下12時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水で希釈し, 1.0 mol/L塩酸をpHが6付近になるまで加え, 酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテル混合液で洗浄してろ取することで, 4-ヒドロキシイソインドリノン**51k**を328 mg (80% 収率) 淡茶色結晶として得た.

Mp 158–160 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.0 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 167.79, 152.29, 135.74, 129.06, 127.31, 117.10, 112.96, 53.58, 45.93, 27.45 (3C). HR-MS (ESI) calcd for C₁₂H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ requires 228.1000, found 228.0999.

< Table 2-15, entry 4に関する実験 >

4-Hydroxy-2-phenylisoindolin-1-one (**51l**)

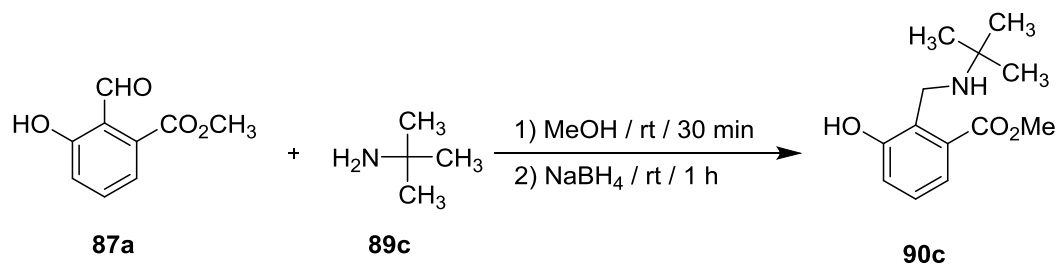


サリチルアルデヒド**87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液にアニリン (**89d**) (224 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下30分撹拌した. 同温下, NaBH₄ (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1時間撹拌した. その後, 反応液に5.0 mol/L ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (2.0 mL, 10 mmol)を加えて加熱還流下30分撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水で希釈し, 1.0 mol/L塩酸をpHが6付近になるまで加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテル混合液で洗浄してろ取することで, 4-ヒドロキシイソインドリノン**51l**を374 mg (83% 収率) 無色結晶として得た.

Mp 272–274 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.2 (s, 1H), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 166.88, 152.49, 139.58, 134.20, 129.65, 128.91 (2C), 126.96, 124.00, 119.32 (2C), 118.39, 113.91, 48.36. HR-MS (ESI) calcd for C₁₄H₁₂NO₂ [M+H]⁺ requires 226.0868, found 226.0871.

< Scheme 2-34に関する実験 >

Methyl 2-((*tert*-butylamino)methyl)-3-hydroxybenzoate (**90c**)



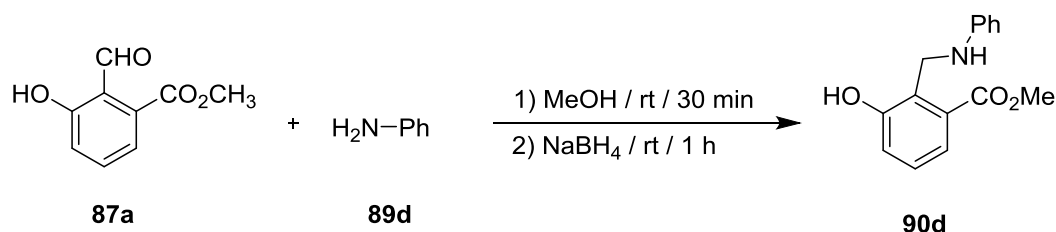
サリチルアルデヒド**87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に*tert*-ブチ

ルアミン (**89c**) (176 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下30分撹拌した. 同温下, NaBH₄ (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1時間撹拌した. 反応液を精製水で希釈し, 1.0 mol/L塩酸をpHが6付近になるまで加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製し, ベンジルアミン体**90c**を180 mg (38% 収率) 濃緑色結晶として得た.

Mp 194–196 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 166.90, 157.69, 131.13, 129.76, 121.09, 120.17, 119.74, 56.23, 52.28, 36.42, 25.52 (3C). HR-MS (ESI) calcd for C₁₃H₂₀NO₃ [M+H]⁺ requires 238.1443, found 238.1445.

< Scheme 2-34に関する実験 >

Methyl 3-hydroxy-2-((phenylamino)methyl)benzoate (**90d**)

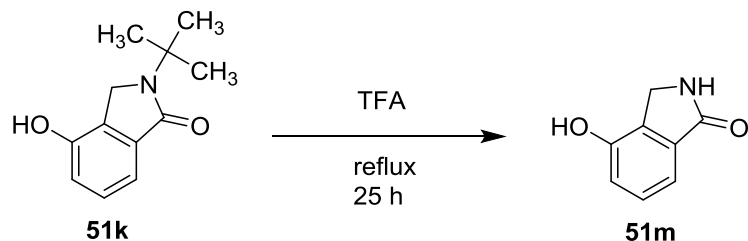


サリチルアルデヒド**87a** (360 mg, 2.00 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液にアニリン (**89d**) (224 mg, 2.40 mmol)を加えて室温下30分撹拌した. 同温下, 反応液にNaBH₄ (75.7 mg, 2.00 mmol)を少しずつ加えた後, 1時間撹拌した. 反応液を精製水で希釈した後, 1.0 mol/L塩酸をpHが6付近になるまで加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, ベンジルアミン体**90d**を417 mg (81% 収率) 無色結晶として得た.

Mp 194–196 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.02 (brs, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 3H), 6.77 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H), 6.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (brs, 1H), 4.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 168.32, 155.96, 148.88, 132.31, 128.67 (2C), 127.82, 125.90, 120.28, 118.50, 115.83, 112.32 (2C), 52.08, 38.10. HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺ requires 258.1130, found 258.1134.

< Scheme 2-35に関する実験 >

4-Hydroxyisoindolin-1-one (**51m**)

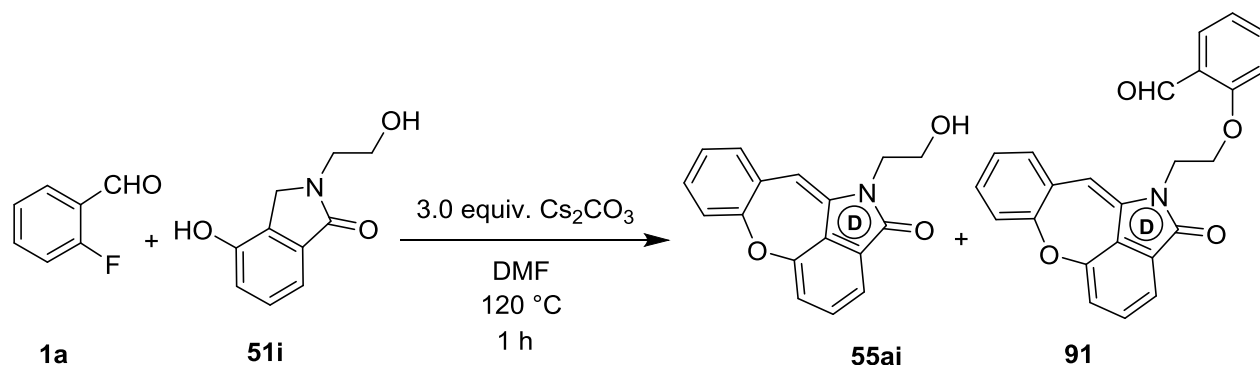


アルゴン気流下，イソインドリン**51k** (300 mg, 1.46 mmol) にトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を加えて還流下25時間攪拌した．反応液を室温まで放冷した後，減圧下溶媒を留去した．得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄してろ取することで，4-ヒドロキシイソインドリノン**51m**を156 mg (73% 収率) 無色結晶として得た．

Mp 279 °C (decomposed). [Lit.⁷⁸⁾ Mp 271 °C (decomposed)]. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 9.99 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 170.26, 152.74, 134.43, 129.95, 129.13, 117.52, 113.54, 42.78. ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ: 174.22, 154.31, 134.99, 131.70, 130.74, 119.22, 115.48, 44.76. HR-MS (ESI) calcd for C₈H₈NO₂ [M+H]⁺ requires 150.0555, found 150.0552. 得られた**51m**のスペクトルデータは，中谷らによって単離されたもの⁷⁸⁾と一致した．

< Table 2-16に関する実験 >

D環部1位に置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム**55**の合成



アルゴン気流下，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) (75 mg, 0.60 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に4-ヒドロキシイソインドリノン**51i** (97 mg, 0.50 mmol) および炭酸セ

シウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて 120 °C 下 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を精製水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で溶出すると、S_NAr 付加体 **91** を 39 mg（20% 収率）黄色結晶として得た。さらに展開溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）の条件下で溶出すると、ジベンゾオキセピンラクタム **55ai** を 58 mg（41% 収率）黄色結晶として得た。

1-(2-Hydroxyethyl)benzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ai)

Mp 164–166 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.09–7.04 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (*d*₆-DMSO+CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.96, 153.18, 152.85, 136.15, 131.78, 131.51, 129.67, 129.27, 126.65, 125.62, 124.66, 121.39, 120.64, 117.03, 108.75, 59.58, 41.58. HRMS calcd for HRMS calcd for C₁₇H₁₄NO₃ requires 280.0974 [MH⁺], found 280.0971.

2-(2-(2-Oxobenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-1(2*H*)-yl)ethoxy)benzaldehyde (91)

Mp 167–169 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.5 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01–6.94 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 189.60, 166.68, 160.55, 153.94, 153.70, 136.48, 136.10, 132.70, 132.11, 130.26, 129.89, 129.09, 126.76, 126.26, 125.44, 125.14, 122.21, 121.73, 121.50, 118.00, 112.38, 109.08, 66.33, 38.91. HRMS calcd for HRMS calcd for C₂₄H₁₈NO₄ requires 384.1236 [MH⁺], found 384.1236.

ジベンゾオキセピンラクタム **55ai** と同様の操作を行い、ジベンゾオキセピンラクタム類 **55aj–55am** を得た。

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)benzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55aj)

Prepared from **1a** and **51j** in an analogous manner for preparation of **55ai**. Yield: 95%. Yellow solid. Mp 134–136 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.88–6.80 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 166.60, 153.91, 153.66, 149.49, 148.66, 136.23, 132.53, 132.07, 130.12, 129.99, 129.25, 127.03, 126.22, 125.16, 122.11, 121.55, 119.57, 118.14, 111.27, 110.58, 109.76, 56.14, 56.08, 43.01. HRMS calcd for C₂₄H₂₀NO₄ requires 386.1392 [MH⁺], found 386.1397.

1-(*tert*-Butyl)benzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55ak)

Prepared from **1a** and **51k** in an analogous manner for preparation of **55ai**. Yield: 76%. Yellow solid. Mp 101–103 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 1.79 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 167.53, 153.81, 152.86, 137.74, 132.14, 131.99, 131.07, 129.69, 128.00, 127.83, 125.25, 122.04, 121.73, 118.13, 113.33, 57.85, 30.37 (3C). HRMS calcd for C₁₉H₁₈NO₂ requires 292.1338 [MH⁺], found 292.1333.

1-Phenylbenzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55al)

Prepared from **1a** and **51l** in an analogous manner for preparation of **55ai**. Yield: 79%. Yellow solid. Mp 182–184 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.11–7.09 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 165.98, 153.97, 153.61, 137.57, 133.96, 132.80, 132.10, 130.10, 129.86, 129.69(2C), 128.49, 128.28 (2C), 127.11, 126.38, 125.23, 122.15, 121.81, 118.49, 110.06. HRMS calcd for C₂₁H₁₄NO₂ requires 312.1025 [MH⁺], found 312.1027.

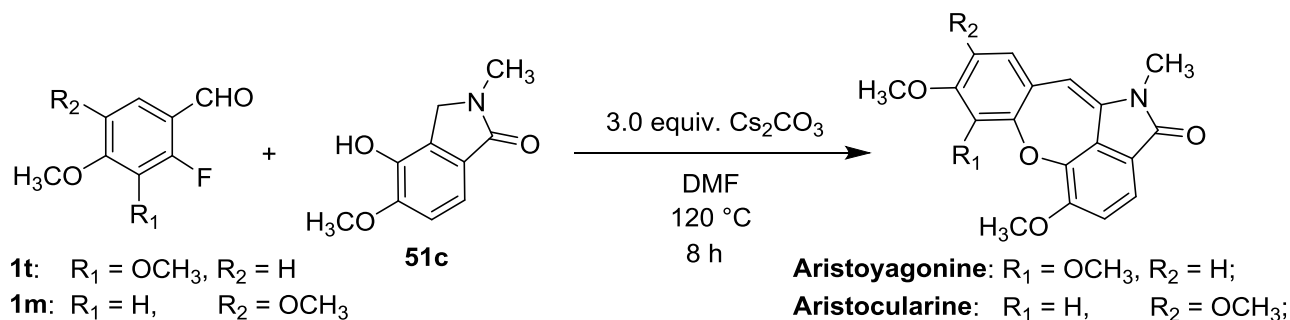
Benzo[6,7]oxepino[4,3,2-*cd*]isoindol-2(1*H*)-one (55am)

Prepared from **1a** and **51m** in an analogous manner for preparation of **55ai**. Yield: 69%. Yellow solid. Mp 241–242 °C. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.7 (brs, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H). ¹³C NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz) δ: 166.82, 153.00, 152.92, 135.25, 132.98, 131.79, 131.10, 129.69, 127.28, 126.31, 125.36, 121.62, 120.89, 117.56, 108.55. HR-MS (ESI) calcd for C₁₅H₁₀NO₂ [MH⁺] requires 236.0712, found 236.0710.

第二章 第三節 第七項 実験の部

< Scheme 2-39に関する実験 >

AristoyagonineおよびAristocularineの合成



アルゴン気流下, 2-フルオロベンズアルデヒド**1t**⁷³⁾ (104 mg, 0.60 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に4-ヒドロキシイソインドリノン**51c** (97 mg, 0.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて120 °C下8時間撹拌した. 反応液を室温まで放冷した後, 精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した. 合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製し, Aristoyagonineを45 mg (27% 収率) 黄色結晶として得た.

Mp 168–170 °C. [Lit.^{58a)} Mp 165–166 °C; Lit.⁷¹⁾ Mp 221.8 °C]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ; 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 166.06, 154.86, 152.06, 148.00, 141.79, 141.39, 135.39, 127.42, 125.79, 121.99, 121.59, 118.79, 114.93, 108.23, 107.89, 61.26, 56.73, 56.12, 25.59. HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ requires 362.1004, found 362.1004.

得られたAristoyagonineのスペクトルデータは, Castedoらによって単離されたもの^{58a)}およびHeoらの既存合成法⁷¹⁾で得られたものの両方と一致した. ただし, 融点に関して, Castedoらによって単離されたもの^{58a)}とはほぼ一致したが, Heoらの既存合成法⁷¹⁾で得られたものとは相違があった.

Aristoyagonineと同様の操作を行い, Aristocularineを得た.

Aristocularine

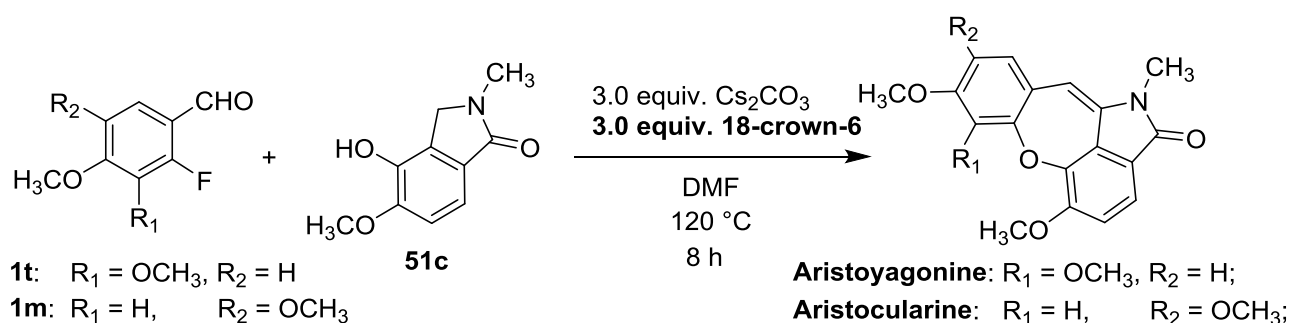
Yield: 31%. Red orange solid. Mp 184–186 °C. [Lit.^{59a)} Mp 180–183 °C]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100

MHz) δ ; 165.96, 151.52, 149.62, 147.20, 145.68, 141.74, 136.32, 127.31, 121.96, 118.91, 118.42, 114.65, 113.68, 107.66, 106.61, 56.52, 56.22, 56.12, 25.55. HR-MS (ESI) calcd for $C_{19}H_{17}NO_5Na$ $[M+Na]^+$ requires 362.1004, found 362.1005.

得られたAristocularineの機器データは、既存合成法で得られたAristocularineのもの^{59a)}と一致した。

< Scheme 2-39に関する実験 >

AristoyagonineおよびAristocularineの合成



アルゴン気流下、2-フルオロベンズアルデヒド⁷³⁾ (**1t**) (104 mg, 0.60 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に4-ヒドロキシイソインドリノン^{51c} (97 mg, 0.50 mmol) , 18-クラウン-6 (396 mg, 1.50 mmol) および炭酸セシウム (490 mg, 1.50 mmol) を順次加えて120 °C 下8時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、精製水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を精製水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製し、Aristoyagonineを84 mg (50% 収率) 黄色結晶として得た。なお、得られたAristoyagonineの機器データは、18-クラウン-6を添加しない条件で得られたものと一致した。

Aristoyagonineと同様の操作を行い、Aristocularine (56% 収率) を得た。なお、得られたAristocularineの機器データは、18-クラウン-6を添加しない条件で得られたものと一致した。

In vitro 薬理試験

キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害活性試験

XO阻害活性試験は、Song^{54a)}およびSun^{54b)}らの方法を一部改変して行った。陽性対照薬としてallopurinol (東京化成, A0907) およびfebuxostat (東京化成, F0847) を用いた。酵素である牛のミルク由来のXOタンパク質 (Sigma, X4376) を50 mMトリス塩酸緩衝液 (和光純薬, pH 7.6) に希釈し、0.011 U/mLの溶液に調製した。調製したXO溶液を96穴の紫外線透過型のマイクロプレートに50 μ L/穴ずつ加えた。次に、様々な濃度に調製した試験薬 (10% DMSOの50 mMトリス塩酸緩衝溶液で溶解, 希釈したもの) または溶媒群 (10% DMSOの50 mMトリス塩酸緩衝溶液のみ) を50 μ L/穴ずつ加え、最後に基質である200 μ M キサンチン溶液 (50 mMトリス塩酸緩衝液で溶解, 希釈したもの) を100 μ L/穴ずつ加えた。室温下10分反応させた後、生成された尿素の吸収波長である293 nmにおける反応液の吸光度 (A) をMTP-810マイクロプレートリーダー (コロナ電気株式会社) により測定した。試験薬存在時の吸光度 (A_{sample}) と溶媒群の吸光度 (A_{blank}) を用いて以下の式に代入し、XO活性阻害活性率 (%) を求めた: XO 阻害率 (%) = $[1 - (A_{\text{sample}}/A_{\text{blank}})] \times 100$ 。なお、重複試験は3回行った。また、100 μ Mで50%以上のXO阻害活性を示した試験薬に関しては、 IC_{50} 値を求めた。なお、試験薬の IC_{50} 値は、4つの異なる濃度におけるXO阻害率を求めたのち、その試験薬濃度とXO阻害率の関係をKaleidaGraph Version 4.1.1. (Synergy software)を用いてシグモイド曲線として導出し、算出した。

引用文献

- 1 a) Waring, M. J. *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, 5, 235–248. b) Lesson, P. D.; Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, 6, 881–890.
- 2 a) Wermuth, C. J.; Lesuisse, D. Chapter 30. Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties. In *The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition*; Wermuth, C. J., Raboisson, P., Rognan, D., Eds.; Academic Press: London, 2015. b) Ishikawa, M.; Hashimoto, Y. Chapter 31. Improving the Water-Solubility of Compounds by Molecular Modification to Disrupt Crystal Packing. In *The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition*; Wermuth, C. J., Raboisson, P., Rognan, D., Eds.; Academic Press: London, 2015. c) Di, Li; Kerns, E. H. Chapter 7. Solubility. In *Drug-Like Properties, 2nd Edition*; Academic Press: London, 2016. d) Ahmad, N. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2975–2979.
- 3 a) 周東智, “有機医薬分子論”, 京都廣川書店, 2011. b) Wermuth, C. J., Raboisson, P., Rognan, D., Eds. *The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition*; Academic Press: London, 2015.
- 4 アデノシン受容体を標的とする分子の例: Müller, C. E.; Jacobson, K. A.; *Biochem. Biophys. Acta* **2011**, 1808, 1290–1308.
- 5 cAMP ホスホジエステラーゼを標的とする分子の例: a) Hendrix, M.; Kallus, C. Chapter 9. Phosphodiesterase Inhibitors: A Chemogenomic view. In *Chemogenomics in Drug Discovery: A Medicinal Chemistry Perspective*; Kubinyi, H., Müller, G., Mannhold, R., Folkers, G., Eds.; Wiley's Methods and Principles in Medicinal Chemistry Series 22; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. b) *Phosphodiesterases and Their Inhibitors*; Liras, S. Bell, A. S., Mannhold, R., Kubinyi, H., Folkers, G., Eds.; Wiley's Methods and Principles in Medicinal Chemistry Series 61; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- 6 キナーゼを標的とする分子の例: a) Buijisman, R. Chapter 7. Structural Aspects of Kinases and their Inhibitors. In *Chemogenomics in Drug Discovery: A Medicinal Chemistry Perspective*; Kubinyi, H., Müller, G., Mannhold, R., Folkers, G., Eds.; Wiley's Methods and Principles in Medicinal Chemistry Series 22; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. b) *Protein Kinases as Drug Targets*; Klebl, B., Müller, G., Hamacher, M., Mannhold, R., Kubinyi, H., Folkers, G., Eds.; Wiley's Methods and Principles in Medicinal Chemistry Series 49; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- 7 キサンチンオキシダーゼを標的とする分子の例: a) Borges, F.; Frenandes, E.; Roleira, F. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 195–217. b) Kumar, R.; Darpan, S. S.; Singh, R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, 21, 1071–1108.

- 8 Kinoshita, K.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Hara, S.; Ohwada, J.; Miyagi, T.; Kobayashi, T.; Takanashi, K.; Tsukaguchi, T.; Sakamoto, H.; Tsukuda, T.; Oikawa, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1271–1280.
- 9 Nemes, A. Chapter 8. Monoterpenoid Indole Alkaloids, CNS and Anticancer Drugs. In *Analogue-based Drug Discovery II*; Fischer, J.; Ganellin, R., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
- 10 Avendano, C., Menendez, C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*; ELSEVIER: Oxford, U.K., 2015.
- 11 *Phosphodiesterase as Drug Targets*; Francis, S. H., Conti, M., Houslay, M. D., Eds.; Handbook of Experimental Pharmacology 204; Springer: Heidelberg, 2011.
- 12 Barret は、筆者とは異なる観点からピラゾロ[1,5-*a*]キノリンが生物活性分子を創製する上で有用な化合物であると主張している： Barret, D. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1839–1855.
- 13 a) Kato, J.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1171–1178. b) Kato, J.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2766–2775.
- 14 Kato, J.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Unpublish results*.
- 15 a) Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline 類の新規合成法の開発：伊藤勇太郎 課題研究論文，東京薬科大学，2013. b) Kato, J.; Ito, Y.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3794–3797. c) Kato, J.; Ito, Y.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Heterocycles* **2016**, *93*, 613–627.
- 16 芳香族求核置換反応を鍵とするジベンゾオキセピンラクタム類の新規合成法の開発：柿沼郁哉 課題研究論文，東京薬科大学，2015.
- 17 Dopamine D4 antagonist の例：a) Lober, S.; Hubuner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 97–102. CETP inhibitor の例：b) Chang, G.; Didiuk, M. T.; Finneman, J. I.; Garigipati, R. S.; Kelley, R. M.; Perry, D. A.; Ruggeri, R. B.; Bechle, B. M. (Pfizer Product Inc., U.S.). PCT Int. Appl. WO 2004085401 A1 20041007, 2004. GPR109a agonist の例：c) Shen, H. C.; Ding, F-X.; Deng, Q.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Ren, N.; Cai, T-Q.; Wu, T-J.; Wu, K. K.; Cheng, K.; Chen, Q.; Wolff, M. S.; Tong, X.; Holt, T. G.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2587–2602.
- 18 a) Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 119–122. b) Sundberg, R. J.; Ellis, J. E.; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 573–576. c) Tominaga, Y.; Ichihara, Y.; Mori, T.; Kamio, C.; Hosomi, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 263–268.
- 19 Tominaga, Y.; Hosomi, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1449–1454.
- 20 Gnichtel, H.; Moller, B.; *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1751–1759.
- 21 Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Shibata, N.; Sato, H.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 13–24.

- 22 a) Barret, D. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1839–1855, and references cited therein. b) Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516–519. c) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Ladd, C. L.; Fortier, A.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8243–8261. d) Csanyi, D.; Timari, G.; Hajos, G. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3959–3969. e) Zhao, J.; Wu, C.; Li, P.; Ai, W.; Chen, H.; Wang, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6837–6843.
- 23 a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. 著, 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為次郎 監訳, “ウォーレン有機化学〈上〉”, 第2版, 東京化学同人, 2015, pp 526–532. b) Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013. c) Crampton, M. R. Chapter 6. Nucleophilic Aromatic Substitution: Overview. In *Arene Chemistry: Reaction mechanisms and Methods for Aromatic Compound*; Mortier, J., Eds.; Wiley: New Jersey, 2016. d) Caron, S.; Ghosh, A. Chapter 4. Nucleophilic Aromatic Substitution. In *Practical Synthetic Organic chemistry*; Caron, S., Eds.; Wiley: New Jersey, 2011.
- 24 Knoevenagel, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596–2619.
- 25 Knoevenagel 反応を含むカスケード反応の総説: a) Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 551–572. 分子間 S_NAr /分子内 Knoevenagel 反応を利用したベンゾチオフエン類の合成の例: b) Patel, M. V.; Rohde, J. J.; Gracias, V.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6665–6667. c) Duan, Z.; Ranjit, S.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2430–2443. 分子間 Knoevenagel/分子内 S_NAr 反応を利用したピロロ[1,2-*a*]キノリン類の合成の例: d) Jiang, Z.-q.; Miao, D.-z.; Tong, Y.; Pan, Q.; Li, X.-t.; Hu, R.-h.; Han, S.-q. *Synthesis* **2015**, *47*, 1913–1921. 分子間 Knoevenagel/分子内 S_NAr 反応を利用したジベンゾ[*b,f*]オキセピン類の合成の例: e) Choi, Y. L.; Lim, H. S.; Lim, H. J.; Heo, J.-N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5102–5105. f) Wang, Y.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 296–308.
- 26 Monsieurs, K.; Rombouts, G.; Tapolcsányi, P.; Mátyus, P.; Maes, B. U. W. *Synlett* **2006**, *19*, 3225–3230.
- 27 Ripin, D. H. B. Chapter 18. pK_a . In *Practical Synthetic Organic chemistry*; Caron, S., Eds.; Wiley: New Jersey, 2011.
- 28 a) Perrin, D. D. *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 484–488. b) Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P. *pK_a prediction for Organic acids and Bases*; Chapman & Hall: London, U.K., 1981.
- 29 奥山格, “有機反応論”, 東京化学同人, 2013.
- 30 a) Morgan, S. E.; Rackham, D. M.; Swann, B. P.; Turner, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4837–4838. b) Christer L. Øpstad, C. L.; Meløb, T.-B.; Hans-Richard Sliwkaa, H.-R.; Partalia, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7616–7619.

- 31 a) Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938–957. b) 奥山格, 友田修司, 山高博 編, “有機反応論の新展開 (現代化学増刊 26)”, 東京化学同人, 1995.
- 32 Recently, Cs_2CO_3 was reported to be a better base than K_2CO_3 in a $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction of inactivated 2-fluorobenzenes: Diness, F.; Fairlie, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8012–8016.
- 33 William T. Jorgensen, W. T.; Damien W. Gulliver, D. W.; Werry, E. L.; Reekie, T.; Connor, M.; Kassiou, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 730–740.
- 34 Recent reports on the reactivity of DMF toward aromatic amines: Z. Mucsi, G. A. Chass, L. G. Csiznadia, *J. Phys. Chem. B*, **2008**, *112*, 7885–7893.
- 35 Rochais, C.; Yougnia, R.; Cailly, T.; Santos, J. S.O.; Rault, S.; Dallemagne, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5806–5810.
- 36 Alberola, A.; Antolin, L. F.; Gonzalez, A. M.; Laguna, M. A.; Pulido, F. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1035–1038.
- 37 Obulesu, O.; Nanubolu, J. B.; Suresh, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8232–8240.
- 38 Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. 著, 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為次郎 監訳, “ウォーレン有機化学〈上〉”, 第2版, 東京化学同人, 2015, pp 501–502.
- 39 Taylor, E. C.; Purdum, W. R. *Heterocycles* **1977**, *6*, 1865–1869.
- 40 a) Wen, L. R.; Zhao, G. L.; Li, M.; Qi, W. Y.; Zhang, X. L.; Yang, H. Z. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 1161–1164. b) Wen, L.-R.; Wang, S.-W.; Li, M.; Qi, W.-Y.; Zhang, X.-L.; Yang, H.-Z. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 1021–1028.
- 41 Pettit, G. R.; van Tamelen, E. E. *Org. React.* **1962**, *12*, 356–529.
- 42 Arbaciauskiene, E.; Vilkauskaite, G.; Eller, G. E.; Holzer, W.; Sackus, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7817–7824.
- 43 Zang, T.; Gao, X.; Wood, H.B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 311–313.
- 44 Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720–4726.
- 45 a) Nishino, T. *J. Biochem. (Tokyo)* **1994**, *116*, 1–6. b) Pacher, P.; Nivorozhkin, A.; Szabó, C. *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 87–114.
- 46 Enroth, C.; Eger, B. T.; Okamoto, K.; Nishino, T.; Nishino, T.; Pai, E. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 10723–10728.
- 47 Girardet, J.-L.; Miner, J. N. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2014**, *49*, 151–163.
- 48 BOF-4272 see: a) Uematsu, T.; Nakashima, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *270*, 453–459. Y-700 see: b) Ishibuchi, S.; Morimoto, H.; Oe, T.; Ikebe, T.; Inoue, T.; Fukunari, A.; Kamezawa, M.; Yamada, I.; Naka, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 879–882. recently reported new XO inhibitors see: c) Song, J. U.; Jang, J. W.; Kim, T. H.; Park, H.; Park, W. S.; Jung, S. H.; Kim, G. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 950–954; d) Chen, S.; Zhang, T.; Wang, J.; Wang, F.; Niu, H.; Wu, C.; Wang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *103*, 343–353. e) Evenäs, J.; Edfeldt, F.; Lepistö, M.; Svitacheva, N.; Synnergren,

- A.; Lundquist, B.; Gränse, M.; Rönholm, A.; Varga, M.; Wright, J.; Wei, M.; Yue, S.; Wang, J.; Li, C.; Li, X.; Chen, G.; Liao, Y.; Lv, G.; Tjörnebo, A.; Narjes, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1315–1321. f) Khanna, S.; Burudkar, S.; Bajaj, K.; Shah, P.; Keche, A.; Ghosh, U.; Desai, A.; Srivastava, A.; Kulkarni-Almeida, A.; Deshmukh, N. J.; Dixit, A.; Brahma, M. K.; Bahirat, U.; Doshi, L.; Nemmani, K. V. S.; Tannu, P.; Damre, A.; B-Rao, C.; Sharma, R.; Sivaramakrishnan, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7543–7546. g) B-Bao, C.; Kulkarni-Almeida, A.; Katkar, K.; Khanna, S.; Ghosh, U.; Keche, A.; Shah, P.; Srivastava, A.; Korde, V.; Nemmani, K. V. S.; Deshmukh, N. J.; Dixit, A.; Brahma, M. K.; Bahirat, U.; Doshi, L.; Sharma, R.; Sivaramakrishnan, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2930–2939. h) Wang, S.; Yang, J.; Wang, J.; Chen, J.; Zhang, T.; Zhao, Y.; Xue, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2663–2670.
- 49 Elion, G. B.; Callahan, S.; Bieber, H.; Rundles, R. W.; Hitching, G. H. *Biochem Pharmacol.* **1963**, *12*, 85–93.
- 50 a) Okamoto, K.; Eger, B.; Nishino, T.; Kondo, S.; Pai, E. F.; Nishino, T. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 1848–1855; b) Okamoto, K.; Kondo, S.; Nishino, T. Chapter 15. A. New-Generation Uric Acid Production Inhibitor: Febuxostat. In *Analogue-based Drug Discovery III*; Fischer, J.; Ganellin, R., Rotella, D. P., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2013. c) Zhang, J.; Zhang, Y. Chapter 17. Febuxostat (Uloric): A Xanthine Oxidase Inhibitor for the Treatment of Gout. In *Innovative Drug Synthesis*; Li, J. J.; Johnson, S. D. Eds; Wiley: New Jersey, 2016.
- 51 a) Sato, T.; Ashizawa, N.; Matsumoto, K.; Iwanaga, T.; Nakamura, H.; Inoue, T.; Nagata, O., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6225–6229.
- 52 Fukunari, A.; Okamoto, K.; Nishino, T.; Eger, B. T.; Pai, E.F.; Kamezawa, M.; Yamada, I.; Kato, N. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *311*, 519–528.
- 53 Rosenmund, K. W. *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 1749–1756.
- 54 a) Song, J. U.; Choi, S. P.; Kim, T. H.; Jung, C. K.; Lee, J. Y.; Jung, S. H.; Kim, G. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1254–1258. b) Sun, Z. G.; Zhou, X. J.; Zhu, M. L.; Ding, W. Z.; Li, Z.; Zhu, H. L. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 603–607.
- 55 Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42020–42053.
- 56 a) Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1231–1237. b) Kim, J. K.; Kim, Y. H.; Nam, H. T.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3543–3546.
- 57 a) Hranjec, M.; Kralj, M.; Piantanida, I.; Sedic, M.; Suman, L.; Pavelic, K.; Karminski-Zamola, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5696–5711. b) Sedic, M.; Poznic, M.; Gehring, P.; Scott, M.; Schlapbach, R.; Hranjec, M.; Karminski-Zamola, G.; Pavelic, K.; Pavelic, K., S. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 2121–2132. c) Perin, N.; Uzelac, L.; Piantanida, I.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; Hranjec, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**,

- 19, 6329–6339. d) Perin, N.; Nhili, R.; Ester, K.; Laine, W.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; David-Cordonnier, M-H.; Hranjec, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 218–227. e) Perin, N.; Nhili, R.; Cindrić, M.; Bertoša, B.; Vušak, D.; Martin-Kleiner, I.; Laine, W.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; David-Cordonnier, M-H.; Hranjec, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 530–545. f) Perin, N.; Bobanović, K.; Zlatar, I.; Jelić, D.; Kelava, V.; Koštrun, S.; Marković, V. G.; Brajša, K.; Hranjec, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 722–735.
- 58 a) Campello, M. J.; Castedo, L.; Dominguez, D.; de Lera, A. R.; Saa, J. M.; Suau, R.; Tojo, E.; Vidal, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5933–5936. b) Tojo, E.; Dominguez, D.; Castedo, L. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1005–1010.
- 59 a) Suau, R.; Rico, R.; López-Romero, J. M.; Najera, F.; Ruiz, A.; Ortiz-López, F. J. *ARKIVOC* **2002**, v, 62–72. b) Lamas, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6247–6248.
- 60 a) Anighoro, A.; Bajorath, J.; Rastelli, G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7874–7887. b) Peters, J.-U. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8955–8971. c) *Polypharmacology in Drug Discovery*; Peters, J.-U., Eds.; Wiley: New Jersey, 2012. d) *Designing Multi-Target Drugs*; Morphy, J. R., Harris, C. J., Eds.; RSC Drug Discovery Series 21; RSC Publishing: Cambridge, 2012. e) 加藤淳也, *ファルマシア* **2014**, *50*, 1142.
- 61 Recently reported synthetic methods see: a) Rasheed, Sk.; Rao, D. N.; Das, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9321–9327. b) Manna, S.; Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8163–8166. c) Rao, D. N.; Rasheed, Sk.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25600–25604. d) He, Y.; Huang, J.; Liang, D.; Liu, L.; Zhu, Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7352–7354. e) Liang, D.; He, Y.; Liu, L.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3476–3479 f) Masters, K-S.; Rauws, T. R. M. Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6315–6320. e) Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13217–13219. g) Hranjec, M.; Karminski-Zamola, G. *Molecules* **2007**, *12*, 1817–1828. h) Venkatesh, C.; Sundaram, G. S. M.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1280–1283. i) Khilya, O. V.; Volovenko, Y. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1063–1069.
- 62 Morgan, G.; Stewart, J. *J. Chem. Soc.* **1938**, 1292–1305.
- 63 a) Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Fu, L.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1500–1503. b) Zhou, B-W., Gao, J-R., Jiang, D., Jia, J-H., Yang, Z-P., Jin, H-W. *Synthesis* **2010**, *16*, 2794–2798.
- 64 Zaher, D.; Tomov, A. K.; Gibson, V. C.; White, A. J. P. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3889–3896.
- 65 Bai, R.; Wei, Z.; Liu, J.; Xie, W.; Yao, H.; Wu, X.; Jiang, J.; Wang, Q.; Xu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4661–4667.

- 66 Lingala, S.; Nerella, R.; Rao, K. R. S. S. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *10*, 100–105.
- 67 Khaksar, S.; Heydari, A.; Tajbakhsh, M.; Vahdat, S. M. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1377–1381.
- 68 Rodriguez de Lera, A.; Suau, R.; Castedo, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 313–319.
- 69 (a) Paleo, M. R.; Lamas, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2029–2033. (b) Lamas, C.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6247–6248.
- 70 Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527–4530.
- 71 Lim, H. S.; Choi, Y. L.; Heo, J.-N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4718–4721.
- 72 a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449. b) Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A.J.; McGowan, P.C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- 73 Adejare, A.; Gusovsky, F.; Padgett, W.; Creveling, C. R.; Daly, J. W.; Kirk, K. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1972–1977.
- 74 Tumma, N.; Jacolot, M.; Jean, M.; Chandrasekhar, S.; van de Weghe, P. *Synlett* **2012**, *23*, 2919–2922.
- 75 a) Duff, J. C. *J. Chem. Soc.* **1941**, 547–550. b) Ghosh, K.; Karmakar, R.; Mal, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4037–4046. Duff 反応におけるホルミル化の位置選択性発現について計算化学を用いて議論している : c) Grimblat, N.; Sarotti, A. M.; Kaufman, T. S.; Simonetti, S. O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10496–10501.
- 76 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- 77 Izatt, R. M.; Christensen, J. J. 著, 庄野利之, 柳田祥三, 木村恵一 共訳, “クラウンエーテルとクリプタンドの化学”, 化学同人, 1979.
- 78 Nakatani, T.; Nishimura, E.; Noda, N. *J. Nat. Med.* **2006**, *60*, 2919–2922.

謝辞

本研究の遂行および本論文の作成に際し、終始御懇篤なる指導、御鞭撻を賜りました東京薬科大学分子機能解析学教室准教授 青山洋史先生に甚大なる感謝の意を表します。

本研究の遂行および論文の作成ならびに研究に対する考え方を、御指導、御鞭撻賜りました恩師 東京薬科大学名誉教授 横松力先生に敬意を表すると共に、心から感謝の意を表します。

本研究に際し、御助言、御指導頂きました東京薬科大学分子機能解析学教室助教 伊集院良祐先生に深く感謝致します。

本研究を遂行するに際し、多くの有益な御助言、御討論を賜りましたイラン基礎科学高等研究所教授 Babak Kaboudin 先生に心から感謝致します。

本論文に関して、審査および御懇篤なる指導、御助言を賜りました東京薬科大学薬品化学教室教授 林良雄先生、薬品製造学教室 松本隆司先生、薬化学教室 三浦剛先生に心から感謝申し上げます。

本研究中のキサンチンオキシダーゼ阻害活性試験を遂行するに際し、御指導、御助言を賜りました東京有明医療大学特任教授 荒井裕一郎先生、あすか製薬株式会社 坂東浩二博士に心より感謝致します。

本研究を遂行するに際し、キサンチンオキシダーゼ阻害薬についての有益な御助言および御討論を賜りました帝人株式会社 帝人グループフェロー 近藤史郎先生に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するに際し、元素分析、質量分析および X 線結晶構造解析を行って頂きました東京薬科大学中央分析センター 深谷晴彦先生に心より感謝致します。

本研究に携わって頂きました東京薬科大学薬学部卒業生 伊藤勇太郎学士、成瀬央学士、玉井翼学士、柿沼郁哉学士、粕川武宏学士に心より感謝致します。

研究活動全般において、御協力頂きました分子機能解析学教室の皆様には感謝致します。

本研究の礎となる複素環化学と創薬化学について御教授賜りました株式会社あすか製薬メディカル代表取締役社長 蓮見幸市氏，あすか製薬株式会社 太田修治氏をはじめとする諸先輩方に心より感謝致します。

最後に，著者を支えてくれた家族に心から感謝致します。