

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5208239号
(P5208239)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 209/60 (2006.01) C O 7 D 209/60 C S P
C O 7 D 307/92 (2006.01) C O 7 D 307/92
C O 7 D 333/74 (2006.01) C O 7 D 333/74
C O 7 D 405/04 (2006.01) C O 7 D 405/04
C O 7 D 409/04 (2006.01) C O 7 D 409/04

請求項の数 9 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-50363 (P2011-50363)
 (22) 出願日 平成23年3月8日(2011.3.8)
 (65) 公開番号 特開2012-92083 (P2012-92083A)
 (43) 公開日 平成24年5月17日(2012.5.17)
 審査請求日 平成23年4月8日(2011.4.8)
 (31) 優先権主張番号 特願2010-218936 (P2010-218936)
 (32) 優先日 平成22年9月29日(2010.9.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 592198736
 タヒボジャパン株式会社
 大阪府大阪市中央区瓦町1丁目2番12号
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (72) 発明者 飯田 彰
 京都府京都市西京区御陵峰ヶ堂町1-5-6

最終頁に続く

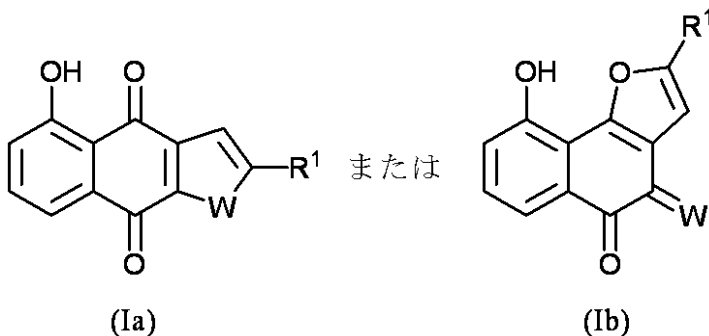
(54) 【発明の名称】 アルキンカップリングによる抗がん活性三環式化合物の新規製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1a)または(1b) :

【化1】



[式中、

R¹ は水素原子 ; ヒドロキシ、C₁-6 アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C₁-6 アルキル ; ヒドロキシ、C₁-6 アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C₅-10 アリール ; ヒドロキシ、C₁-6 アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい 5-10 員の飽和または不飽和ヘテロ環 ; CHO ; CONH₂ ; ヒドロキシ、C₁-6 アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C₁-6 アルキルカルボニル ; およびヒドロキシ、C₁-6 アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい COC₅₋₁

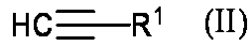
。アリールからなる群から選択され；

WはO、SまたはNR²であり；

R²は水素原子；ニトロ、スルホ、シアノ、アセチルまたはC₅-₁₀アリールで置換されていてもよいC₁-₆アルキル；COC₁-₆アルキル；およびニトロ、スルホ、シアノまたはアセチルで置換されていてもよいCOC₅-₁₀アリールからなる群から選択される]

で示される化合物の製造方法であって、式(II)：

【化2】

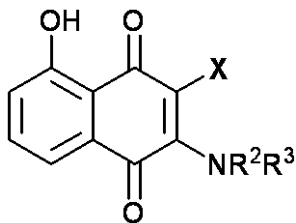


10

[式中、R¹は前記のとおりである]

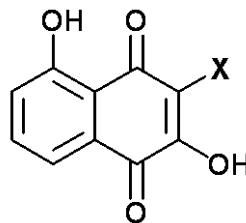
で示される化合物と式(III)または(IV)：

【化3】



(III)

または



(IV)

[式中、

R²は前記のとおりであり；

R³は水素原子；ニトロ、スルホ、シアノ、アセチルまたはC₅-₁₀アリールで置換されていてもよいC₁-₆アルキル；COC₁-₆アルキル；およびニトロ、スルホ、シアノまたはアセチルで置換されていてもよいCOC₅-₁₀アリールからなる群から選択され；

Xは塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子；またはOSO₂CF₃である]

で示される化合物とを塩基、銅触媒およびパラジウム触媒の存在下、非プロトン性極性溶媒中にて反応させる工程(a)を含む、方法。

【請求項2】

工程(a)で用いられる銅触媒が酸化銅(I)である、請求項1記載の方法。

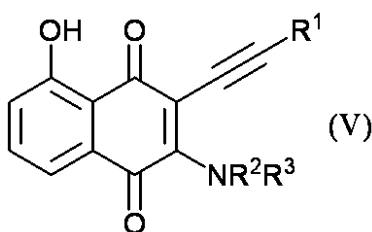
【請求項3】

R¹がヒドロキシで置換されているC₁-₆アルキルである、請求項2記載の方法。

【請求項4】

さらに工程(a)で式(III)で示される化合物を用いた場合において得られる式(V)：

【化4】



(V)

40

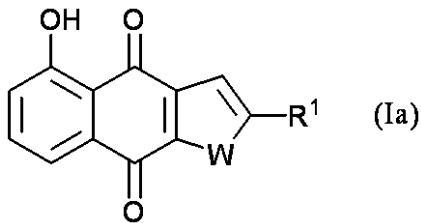
[式中、各記号は請求項1に定義されるとおりである]

で示される化合物を環化する工程(b)を含む、請求項1~3のいずれか記載の方法。

【請求項5】

パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して5mol%未満のパラジウム触媒である、請求項1~4のいずれか記載の式(1a)：

【化5】



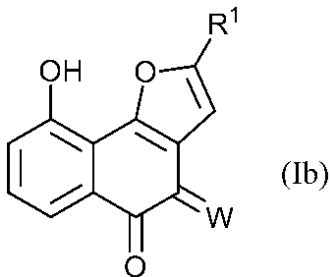
[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]
 で示される化合物の製造方法。

【請求項 6】

10

パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して 5 mol % 以上のパラジウム触媒である、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の式 (Ib) :

【化6】



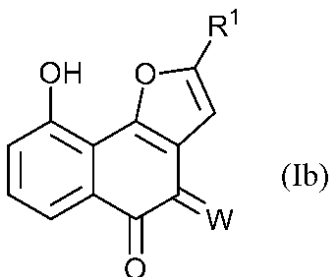
20

[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]
 で示される化合物の製造方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 または 6 のいずれか記載の方法で得られる、式 (Ib) :

【化7】



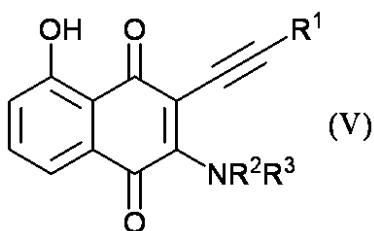
30

[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]
 で示される化合物。

【請求項 8】

式 (V) :

【化8】



40

[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]
 で示される化合物。

【請求項 9】

工程 (a) で用いられる塩基および非プロトン性極性溶媒がいずれもピリジンである、請

50

求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

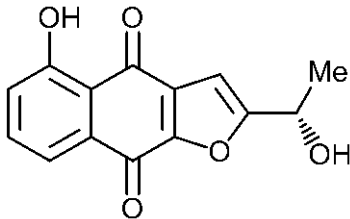
本発明は、アルキンカップリングによる抗がん活性ナフトキノン類などの三環式化合物の新規な製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

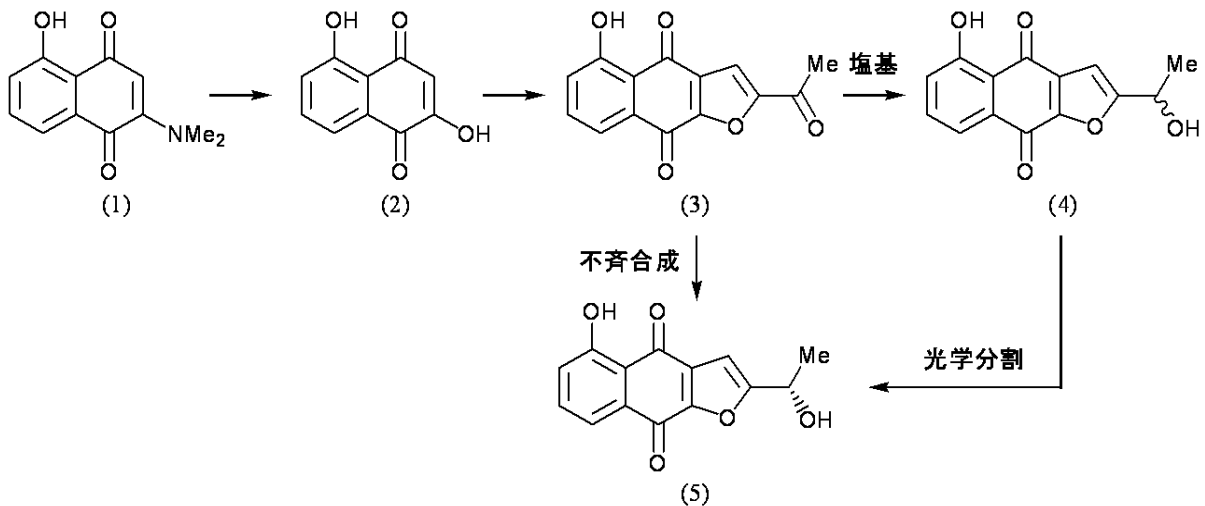
ナフトキノン類は、種々の薬効を示すことが知られている。例えば、ナフトキノン類のうち、下式：

【化 1】



で示される (-) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (以下、NQ 8 0 1 とも称する) は、ノウゼンカズラ科タバペイア属の植物であるタバポ (*Tabebuia avellanedae*; *Tabebuia impetiginosa* など) に含まれる光学活性化合物であり、抗癌作用を有することが知られている (特許文献 1 および非特許文献 1 を参照) 。 NQ 8 0 1 の合成法としては、いくつか知られており、例えば次式で示される方法が挙げられる (特許文献 2 および 3 を参照) ；

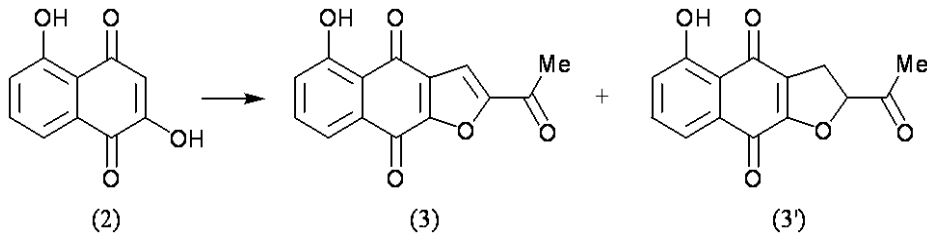
【化 2】



【0003】

いずれの文献記載の方法も容易に入手可能な 5 - ヒドロキシナフトレン - 1 , 4 - ジオン (以下、ユグロン (juglone) とも称する) から誘導された 2 - ジメチルアミノ - 5 - ヒドロキシナフトレン - 1 , 4 - ジオン (1) から合成された 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (3) を鍵中間体としている。これらの方法では、上記化合物 (2) から鍵中間体 (3) を合成する工程において無視できない量の副生成物 (3') が得られ、化合物 (3) との分離が容易でない。

【化3】



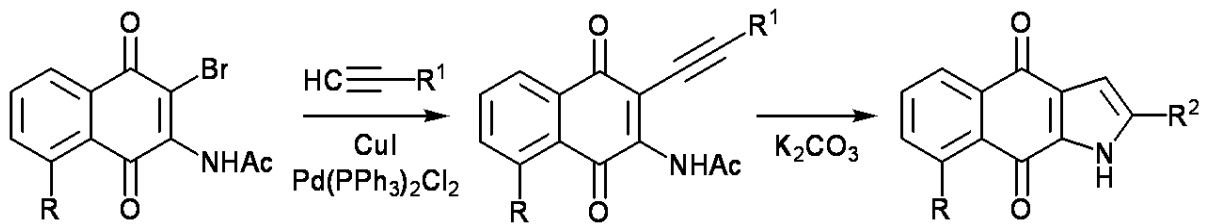
また、特許文献2記載の方法では、所望の化合物(3)を塩基で還元した後、NQ801のラセミ体(4)を光学分割する必要がある。さらに、特許文献3記載の方法では、特許文献2記載の方法と比較して、合成工程数が不斉合成により軽減されるが、依然として化合物(3)とその合成時の副生成物(3')との分離の問題が残っている。

10

【0004】

一方、次式のように、上記化合物(1)と類似する基質を用いた標準的な菌頭カップリング反応によりナフトピロールジオン類を合成する方法が知られている(非特許文献2を参照)：

【化4】



【0005】

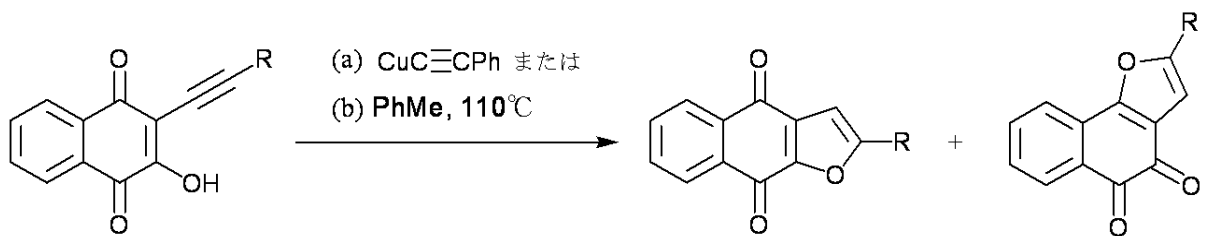
しかしながら、上記文献記載の方法は、ベンゼン環の置換基Rが反応性の低い、比較的安定な化学基であるため基質特異的な手法である。また、当該方法によりナフトピロールジオン類を合成する場合、アルキンのカップリング後、別工程にて閉環反応を行う必要があるため合成工程数の点でも問題が残っている。

【0006】

さらに、ナフトキノロン類とアルキンとのカップリング反応として、次式の反応が知られている(非特許文献3を参照)：

30

【化5】

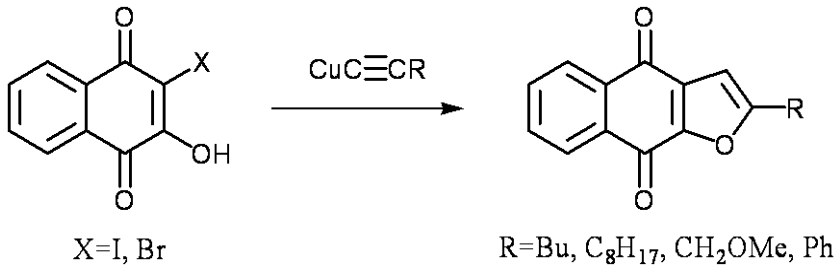


R=Ph, C₈H₁₇

40

非特許文献3記載の方法では、二種類のナフトフランジオン類が非選択的に得られ、いずれか一方を選択的に製造する方法は開示されていない。

【化 6】



当該文献に開示される反応系では、反応基質であるナフトキノン環の2位にある水酸基が反応に大きく関与していると考えられる。 10

また、非特許文献4にも同様のカップリング反応が記載されているが、ナフトキノン環の5位に水酸基を有する反応基質に適用された反応例は開示されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許第2669762号公報

【特許文献2】特開2006-290871号公報

【特許文献3】特許第4077863号公報

【非特許文献】 20

【0008】

【非特許文献1】上田伸一ら, ファイトケミストリー (Phytochemistry), 1994年, 第36巻, 第2号, p. 323-325

【非特許文献2】Mark S. Shvartsberg, et al., Tetrahedron Letters, 50 (2009), p.6769-6771

【非特許文献3】S. Shvartsberg, et al., Russian Chemical Review 73(2), p.161-184 (2004)

【非特許文献4】V. S. Romanov, et al., Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol. 54, No. 7, pp. 1686-1689

【発明の概要】 30

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、抗がん活性成分NQ801を含むナフトキノン類に広く適用可能な三環式化合物の新規な製造方法を提供することを目的とする。本発明はまた、従来法と比較して工程数を軽減することにより効率的かつ工業的生産が可能な三環式化合物の新規な製造方法を提供することも目的とする。本発明はさらに、構造の異なる三環式化合物の新規かつ選択的な製造方法を提供することも目的とする。

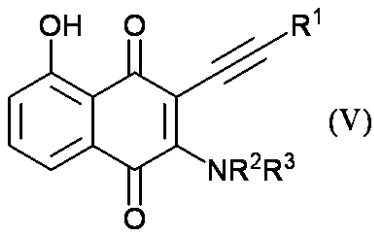
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、以下の具体的態様を提供する： 40

[1] 式(1a)または(1b)：

[4] さらに工程(a)で式(III)で示される化合物を用いた場合において得られる式(V) :
【化 1 0】



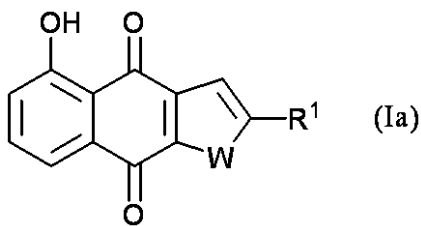
[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

で示される化合物を環化する工程(b)を含む、[1] ~ [3] のいずれか記載の方法。

【 0 0 1 4】

[5] パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して 5 m o l % 未満のパラジウム触媒である、[1] ~ [4] のいずれか記載の式(Ia) :

【化 1 1】



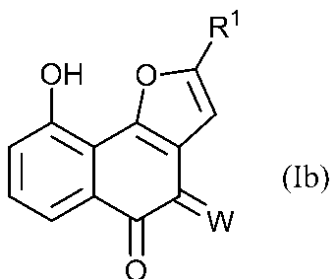
[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

で示される化合物の製造方法。

【 0 0 1 5】

[6] パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して 5 m o l % 以上のパラジウム触媒である、[1] ~ [4] のいずれか記載の式(Ib) :

【化 1 2】



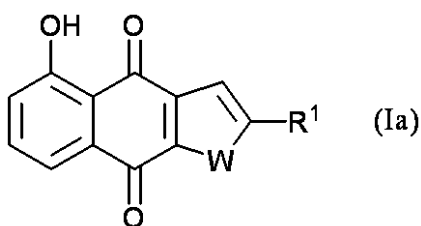
[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

で示される化合物の製造方法。

【 0 0 1 6】

[7] [1] ~ [5] のいずれか記載の方法で得られる、式(Ia) :

【化 1 3】



[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

で示される化合物。

【 0 0 1 7】

[8] [1] ~ [4] または [6] のいずれか記載の方法で得られる、式(Ib) :

10

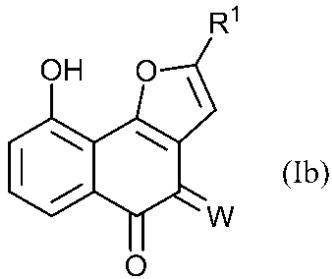
20

30

40

50

【化14】



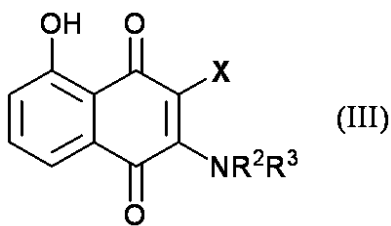
[式中、各記号は[1]に定義されるとおりである]
で示される化合物。

10

【0018】

[9]式(III):

【化15】



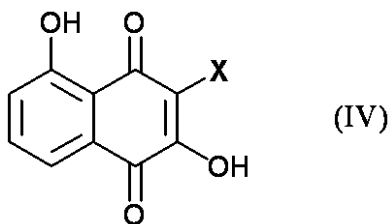
[式中、各記号は[1]に定義されるとおりである]
で示される化合物。

20

【0019】

[10]式(IV):

【化16】



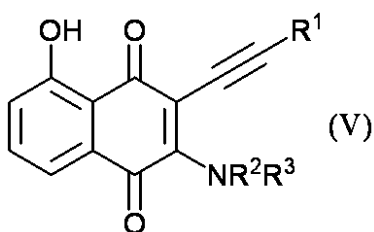
[式中、各記号は[1]に定義されるとおりである]
で示される化合物。

30

【0020】

[11]式(V):

【化17】



[式中、各記号は[1]に定義されるとおりである]
で示される化合物。

40

【0021】

[12]工程(a)で用いられる塩基および非プロトン性極性溶媒がいずれもピリジンである、[1]~[6]のいずれか記載の方法。

【発明の効果】

【0022】

50

本発明は、2, 3 - ジ置換ナフトキノ誘導体をアルキン化合物と反応させる工程を含むことにより、従来法と比較して、1以上の工程を短縮して所望の三環式化合物を効率的かつ工業的に製造することができる。

【0023】

本発明はまた、2, 3 - ジ置換ナフトキノ誘導体をアルキン化合物と反応させる工程における反応条件を調節することにより、選択的に所望の三環式化合物を製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書において用語「 C_{1-6} アルキル」は、炭素数1~6個を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。好ましい「 C_{1-6} アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。好ましい「置換 C_{1-6} アルキル」としては、1-ヒドロキシエチルなどのヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル、ベンジルなどが挙げられる。

10

【0025】

本明細書において用語「 C_{1-6} アルコキシ」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。好ましい「 C_{1-6} アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

20

本明細書において、好ましい「 $CO C_{1-6}$ アルキル」としては、アセチルなどが挙げられる。

【0026】

本明細書において用語「 C_{5-10} アリール」は、炭素数5~10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましい「 C_{5-10} アリール」としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。

本明細書において、好ましい「 $CO C_{5-10}$ アリール」としては、ベンゾイルなどが挙げられる。

【0027】

本明細書において用語「ヘテロ環」としては、単環式または多環式ヘテロ環基などが挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選択される同一または異なる1以上のヘテロ原子を含む。好ましい「ヘテロ環」としては、アジリジル、アゼチジル、ピロリジル、ペペリジル、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ジベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリル、イソキノリノリルなどが挙げられる。

30

40

【0028】

本明細書において用語「ハロゲン原子」としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。好ましいハロゲン原子は臭素原子またはヨウ素原子である。

【0029】

本明細書において用語「非プロトン性極性溶媒」としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、アセトン、ピリジン、4-メチルピリジン、2, 4-ジメチルピリジンなどが挙げられる。好ましい非プロトン性極性溶媒はDMF、DMSOまたはピリジンである。

【0030】

50

本明細書において用語「銅触媒」としては、1価の銅触媒が挙げられ、好ましくは酸化銅(I)またはヨウ化銅(I)であり、より好ましくは酸化銅(I)である。本方法において適切な銅触媒の選択は、所望の反応の進行のために重要な因子の一つである。

【0031】

本明細書において用語「パラジウム触媒」としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジアセトキシパラジウム(II)(以下、酢酸パラジウムとも称する)などが挙げられ、好ましくはII価のパラジウム触媒であり、より好ましくはジアセトキシパラジウム(II)である。本方法において適切なパラジウム触媒の種類および量は、所望の反応の進行のために重要な因子の一つである。

10

【0032】

本明細書において用語「塩基」としては、アミン化合物が挙げられ、好ましくはピリジン、4-メチルピリジン、2,4-ジメチルピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアミンなどであり、より好ましくはピリジンである。塩基としてピリジン、4-メチルピリジンまたは2,4-ジメチルピリジンをを用いた場合には、ピリジン、4-メチルピリジンまたは2,4-ジメチルピリジンが非プロトン性極性溶媒としても機能する。

【0033】

本発明の製造方法において、式(Ia)および(Ib)の化合物は、適切な製造条件を採用することにより、選択的に合成することができる。

具体的には、パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して5mol%未満、好ましくは1~3mol%である場合には、式(Ia)の化合物を選択的に製造することができる。

20

また、パラジウム触媒が式(III)または(IV)の化合物に対して5mol%以上、好ましくは6~10mol%である場合には、式(Ib)の化合物を選択的に製造することができる。

【0034】

本発明により製造される三環式化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有していてもよい。従って、本発明は、ラセミ化合物のみならず、その光学活性体も製造することができる。

【0035】

以下に、本発明における式(Ia)または(Ib)の化合物の製造方法について、例を挙げて説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、簡略化のために次の略号を使用することがある。

30

【0036】

Me:メチル基

Et:エチル基

Ac:アセチル基

Ph:フェニル基

THP:テトラヒドロピラニル基

NBS:N-ブロモスクシンイミド

THF:テトラヒドロフラン

DMF:ジメチルホルムアミド

DMSO:ジメチルスルホキシド

NMP:N-メチルピロリドン

DMA:ジメチルアセトアミド

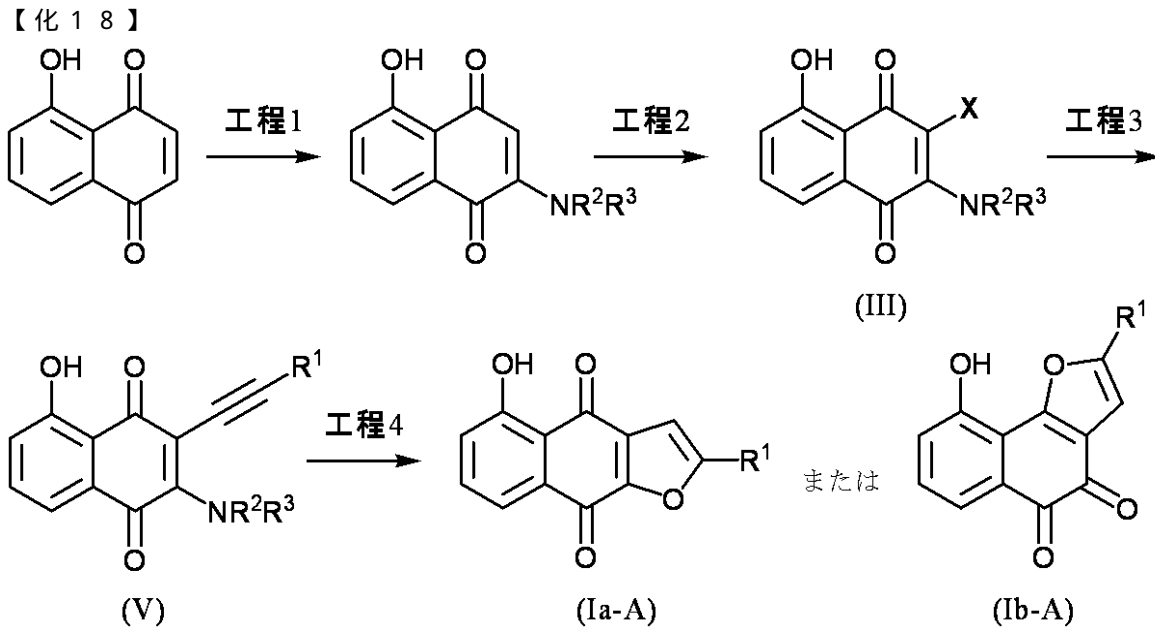
40

【0037】

本発明のある具体的態様は、以下のスキームA~Dで示される。

【0038】

スキームA:三環式化合物の製造



10

[式中、

R^1 は水素原子；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{5-10} アリール；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい 5 ~ 10 員の飽和または不飽和ヘテロ環；CHO；CONH₂；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル；およびヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい COC_{5-10} アリールからなる群から選択され；

20

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素原子；ニトロ、スルホ、シアノ、アセチルまたは C_{5-10} アリールで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； COC_{1-6} アルキル；およびニトロ、スルホ、シアノまたはアセチルで置換されていてもよい COC_{5-10} アリールからなる群から選択され；

X は塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子、またはOSO₂CF₃である]

30

【0039】

上記スキームAの工程1は、例えばチャカーらの文献(Chaker, L.; Pautet, F.; Fillion, H., Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 2238-2240)に記載された方法に従い行うことができる。工程1において、適当な溶媒に溶解させた5-ヒドロキシナフトレン-1,4-ジオン(以下、ユグロンとも称する；例えば東京化成工業(株)から入手可能)にアミン(HNR²R³)をそのまま、または適当な溶媒に溶解した溶液にて添加する。ユグロンの溶媒は、有機溶媒であれば特に限定されないが、好ましくはトルエンである。好ましいアミンの溶媒は、水、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、メタノールまたはエタノールである。工程1の反応は、-78 から溶媒の還流温度で行うことが可能であるが、好ましくは-40 ~ 室温の範囲で行われる。特に、-40 ~ 0 の反応温度は、選択性および操作の簡便性の点で有利である。

40

【0040】

ユグロンについては、メルク・インデックス(Merck Index)第13版第5288頁およびその参考文献において詳細に記載されている。

【0041】

上記スキームAの工程2において、工程1で得られたアミノナフトキノン誘導体を当分野における通常の方法に従いハロゲン化する。ハロゲン化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、臭素、臭化水素、ヨウ素、ヨウ化水素、塩素、塩化水素などが挙げられ、好ましくはN-ブロモスクシンイミドである。

50

【 0 0 4 2 】

工程 2 の別法において、置換基 X として脱離基を導入してもよい。脱離基としては、次の工程 3 および / または 4 に許容される任意の基であることができ、例えば OSO_2CF_3 基などが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

上記スキーム A の工程 3 において、アルキンと銅触媒および塩基の存在下、非プロトン性極性溶媒中にて、工程 2 で得られた置換アミノナフトキノン誘導体(III)およびパラジウム触媒とを反応させてアルキン付加体(V)を得る。本工程における好ましい非プロトン性極性溶媒は DMF またはピリジンである。本工程における塩基としてピリジンを用いた場合には、ピリジンが非プロトン性極性溶媒としても機能する。

10

【 0 0 4 4 】

工程 3 において、基質化合物(III) 1 当量に対し、反応化合物 (アルキン) 過剰当量、すなわち 1 当量以上、好ましくは 5 ~ 10 当量、より好ましくは 10 当量と反応させる。

【 0 0 4 5 】

工程 3 のアルキンとしては、種々のアルキン化合物を用いることができるが、好ましくは置換されていてもよい末端アルキンである。置換基としては、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{5-10} アリール；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい 5 ~ 10 員の飽和または不飽和ヘテロ環；CHO； CONH_2 ；ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル；およびヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはアミノで置換されていてもよい COC_{5-10} アリールなどが挙げられ、好ましくはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキルであり、より好ましくは 1 - ヒドロキシエチルである。工程 3 において、不斉炭素を有する末端アルキンを用いることにより、光学活性なナフトキノン類を製造することができる。

20

【 0 0 4 6 】

置換アミノナフトキノン誘導体(III)は、電子供与性の水酸基で置換されており、電子供与性のアミノ基を含んでもよいため、一般にアルキンとのカップリング反応が進行しにくいと考えられる。しかし、本発明の製法により置換アミノナフトキノン誘導体(III)は、良好な収率でアルキンとカップリングすることができる。

30

【 0 0 4 7 】

工程 3 において、式(III)の化合物に対するパラジウム触媒の量を調節することにより、化合物(1a-A)または(1b-A)を選択的に製造することができる。そして、化合物(1b-A)の製造条件下では、工程 3 の系中にて化合物(1b-A)を得ることができるため、次の工程 4 を省略してもよい。

【 0 0 4 8 】

上記スキーム A の工程 4 において、工程 3 で得られたアルキン付加体(V)を環化させる。工程 4 の環化は好ましくは水存在下、より好ましくは水 / アルコール系溶媒混合物中、水 / アセトニトリル混合物中または水 / アセトン混合物中にて行うことができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ブタノールなどが挙げられる。水 / アルコール系溶媒混合物、水 / アセトニトリル混合物および水 / アセトン混合物の好ましい容量比は 2 / 1 である。

40

工程 4 において、付加体(V)のアミノ基 NR^2R^3 を水酸基に変換することなく、所望のナフトフランジオン誘導体を得ることができる。また、本発明の環化工程 4 は、酸を用いることなく行うことができる。

【 0 0 4 9 】

化合物(1a-A)および(1b-A)の製造方法のいずれにおいても、上記工程 3 および 4 は、組み合わせで一段階 (ワンポット) としてもよい。

【 0 0 5 0 】

本発明は、上記工程 1 ~ 4 において、ナフトキノン環に結合する水酸基を保護すること

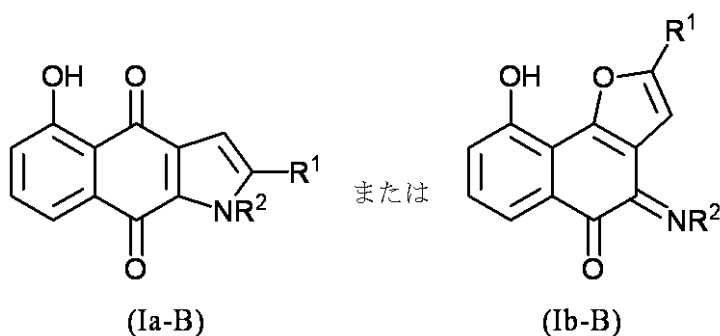
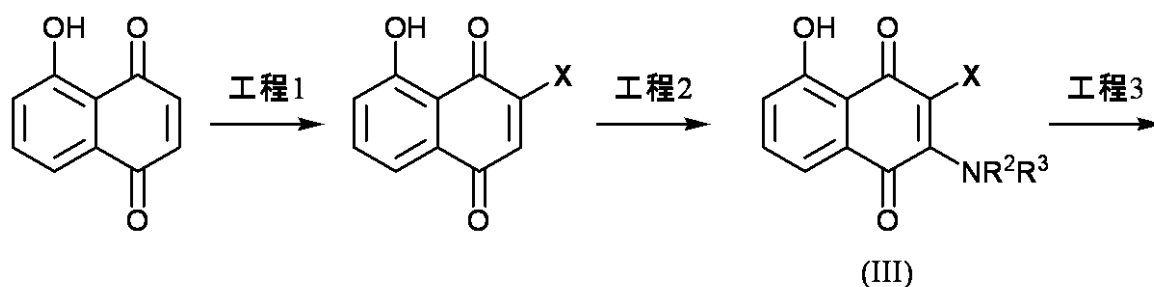
50

なく、実施することができるが、常法に従い、適宜当該水酸基を適当な保護基で保護し、当該保護基を適切な段階で除去してもよい。当該保護基としては、T H P基またはA c基などが挙げられる。

【0051】

スキームB：三環式化合物の製造

【化19】



[式中、各記号は前記のとおりである]

【0052】

上記スキームBの工程1は、例えばTietzeらの文献 (Chem. Eur. J., 2007, 13, 9939-9947) に記載された方法に従い行うことができる。例えば、工程1において、適当な溶媒に溶解させた5-ヒドロキシナフタレン-1,4-ジオンに臭素を添加して3-プロモユグロンを得る。

【0053】

スキームBの工程2において、例えば、工程1で得られた3-プロモユグロンなどの置換ユグロンをメチルアミン塩酸塩などのアミンと反応させた後、NBSを加えて攪拌する。得られた反応溶液を精製して式(III)の化合物を得る。

30

【0054】

工程3は、非プロトン性極性溶媒として好ましくはDMSOが用いられること以外は、上記スキームAと同様に行うことができる。

【0055】

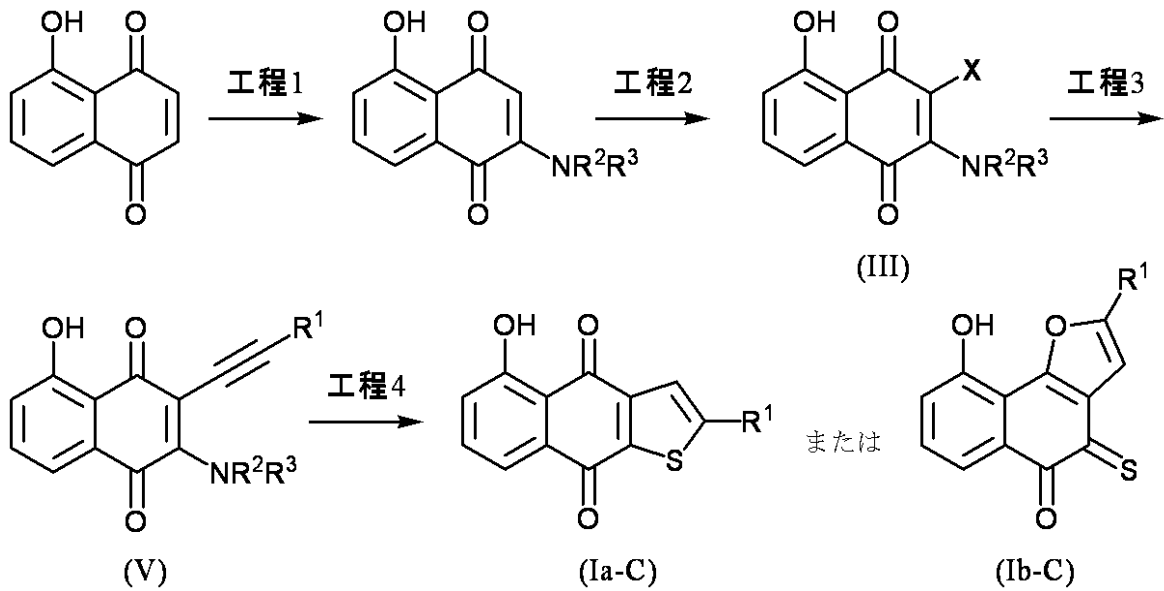
スキームBでは、スキームAの工程4に対応する工程は不要であってもよい。すなわち、化合物(III)とアルキンとのカップリング反応後、中間体の精製または抽出をしなくとも系中で閉環反応が進行し、所望の化合物(Ia-B)または(Ib-B)を効率良く合成することができる。

40

【0056】

スキームC：三環式化合物の製造

【化20】



10

【式中、各記号は前記のとおりである】

【0057】

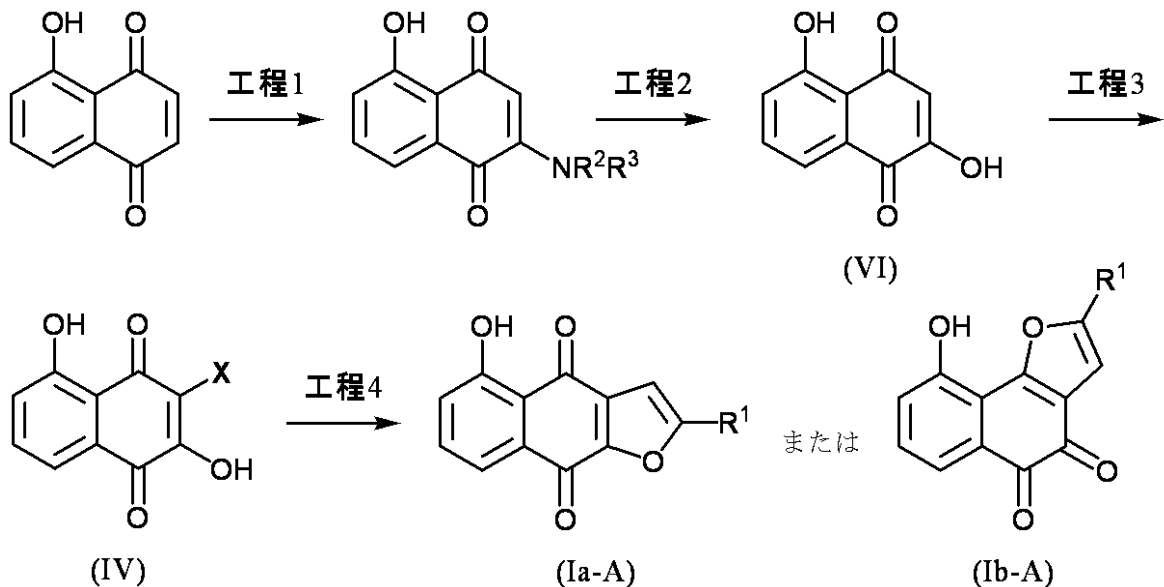
スキームCにおいて、工程1～3は上記スキームAと同様に行うことができる。工程4において、アルキン付加体(V)を硫化金属と40～60、好ましくは50にて反応させることによって、化合物(Ia-C)または(Ib-C)を製造することができる。当該硫化金属としては、硫化ナトリウムなどが挙げられる。

20

【0058】

スキームD：三環式化合物の製造

【化21】



30

40

【式中、各記号は前記のとおりである】

【0059】

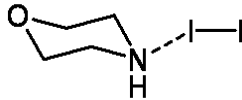
スキームDにおいて、工程1は上記スキームAと同様に行うことができる。

工程2において、例えば工程1で得られたアミノナフトキノン誘導体を酸(10%塩酸など)の存在下、ジオキサンなどの溶媒中、適当な温度(例えば溶媒の還流温度)にて反応させることにより2,5-ジヒドロキシナフトキノン誘導体(VI)を製造することができる。

工程3において、化合物(VI)をハロゲン化剤(例えばモルホリンヨード錯体：

50

【化 2 2】



など)と反応させることにより式(IV)の化合物を製造することができる。

工程 4 において、化合物(IV)を塩基、銅触媒およびパラジウム触媒の存在下、非プロトン性極性溶媒中にて式(II)のアルキンと反応させることにより、化合物(Ia-A)または(Ib-A)を製造することができる。本工程において、好ましい塩基および非プロトン性極性溶媒としては、ピリジンが挙げられる。

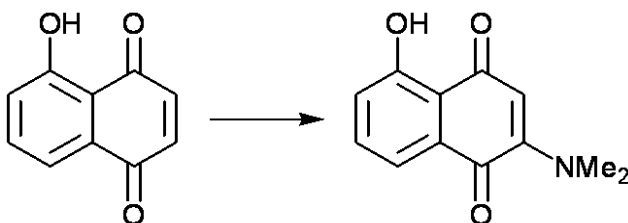
【実施例】

【0060】

製造例 1

2 - ジメチルアミノユグロンの製造

【化 2 3】



5 - ヒドロキシナフタレン - 1, 4 - ジオン (171 mg, 1 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、ジメチルアミン (0.75 mL, THF 中 2.0M 溶液, 1.5 mmol) を - 20 °C にて添加した。- 20 °C にて 1 時間攪拌後、ジメチルアミン (0.75 mL, THF 中 2.0M 溶液, 1.5 mmol) を添加し、- 20 °C にてさらに 30 分間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / 酢酸エチル = 20 / 1 (v / v)) により単離精製し、2 - ジメチルアミノユグロン (87.2 mg, 40%) および 3 - ジメチルアミノユグロン (28.8 mg, 13%) を得た。

【0061】

2 - ジメチルアミノユグロン

融点 : 147 ~ 148 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 3.25 (s, 6H), 5.72 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J = 1.2, 8.3 Hz), 7.45-7.51 (m, 2H), 13.0 (s, 1H).

3 - ジメチルアミノユグロン

¹H-NMR (CDCl₃): 3.23 (s, 6H), 5.84 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 3.7, 6.1 Hz), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.9 (s, 1H).

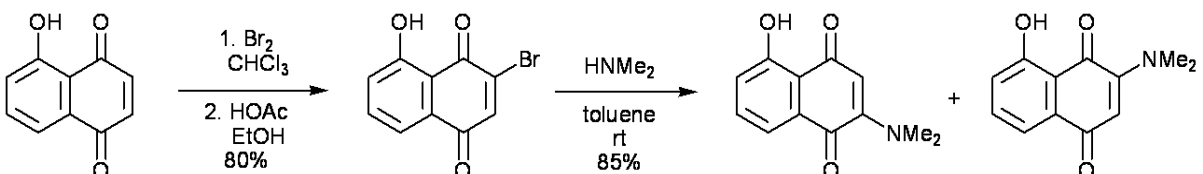
【0062】

製造例 2

2 - ジメチルアミノユグロンの製造 2

別法として、Tietzeらの文献 (Chem. Eur. J., 2007, 13, 9939-9947) およびChakerらの文献 (Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 2238-2240) に記載の方法に従い、以下の式のように 2 - ジメチルアミノユグロンを製造した。

【化 2 4】



5 - ヒドロキシナフタレン - 1, 4 - ジオン (171 mg, 1 mmol) のクロロホルム溶液に、臭素を添加して混合物を攪拌した。次いで、得られた混合物に酢酸およびエタノールを添加して還流下、攪拌して 3 - プロモユグロンを得た (80%)。得られた 3 - プロモユグ

10

20

30

40

50

ロンにジメチルアミンを添加し、トルエン中、室温にて攪拌して2 - ジメチルアミノユグロンおよび3 - ジメチルアミノユグロンを得た (85%)。

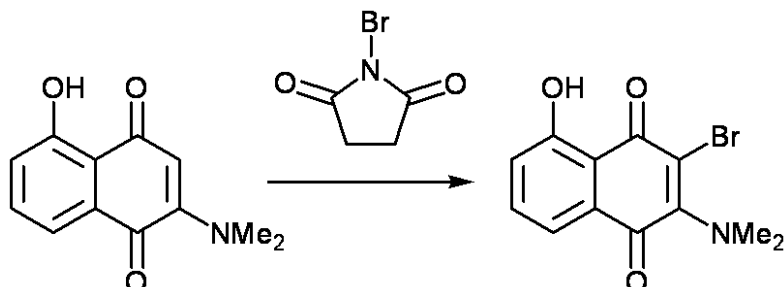
得られた2 - ジメチルアミノユグロンと3 - ジメチルアミノユグロンの収量比は95 : 5であった。

【0063】

製造例3

3 - プロモ - 2 - ジメチルアミノユグロンの製造

【化25】



10

2 - ジメチルアミノユグロン (500 mg, 2.3 mmol) の DMF (15 ml) 溶液に、室温にて NBS (491 mg, 2.76 mmol) の DMF (6 ml) 溶液を5分間で添加し、20分間攪拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、クロロホルムにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧蒸留した後、

紫色固体として3 - プロモ - 2 - ジメチルアミノユグロン (656 mg, 96%) を得た。

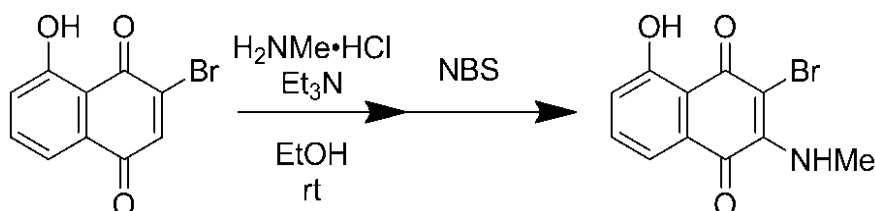
¹H-NMR (CDCl₃): 3.29 (s, 6H), 7.22 (dd, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.49-7.55 (m, 2H), 12.48 (s, 1H).

【0064】

製造例4

3 - プロモ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ナフタレン - 1, 4 - ジオンの製造

【化26】



30

文献 (Chem. Eur. J. 2007, 13, 9939-9947) に従って得られた2 - プロモ - 8 - ヒドロキシ - 1, 4 - ナフタレンジオン (253 mg, 1.0 mmol) およびメチルアミン塩酸塩 (68 mg, 1.0 mmol) のエタノール (8.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.30 mL, 2.2 mmol) を室温にて加え、その反応溶液を1日攪拌した。原料の消失を薄層クロマトグラフィー (TLC) にて確認した後、反応溶液を氷水にて冷やししながら、NBS (267 mg, 1.5 mmol) を加えて30分さらに攪拌した。反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1) にて精製し、標記の化合物を茶色、柱状晶として得た (250 mg, 89%収率, mp 159-160)。

rf (hexane/EtOAc = 4/1) = 0.40.

¹H-NMR (CDCl₃): 3.48 (3H, d, J = 6.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.5, 8.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 1.0, 7.5 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50): 33.0, 114.2, 119.7, 125.9, 129.9, 134.2, 143.3, 147.8, 161.0, 179.4, 182.1.

IR (KBr): 3325, 1674, 1605, 1551, 1520, 1466, 1412, 1362, 1293, 1231, 1165, 1111, 829, 756.

LRMS (ESI) m/z: 282, 284 [M+H]⁺. HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ [C₁₁H₉NO₃Br]⁺ 計算値281.9

50

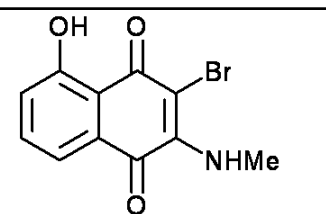
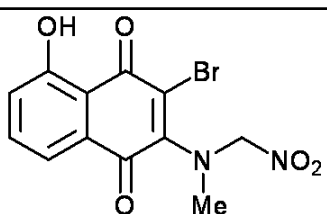
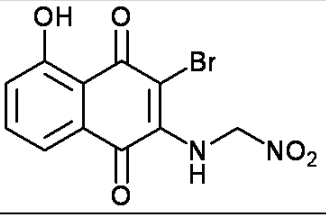
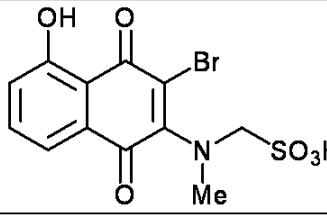
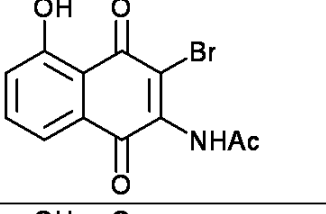
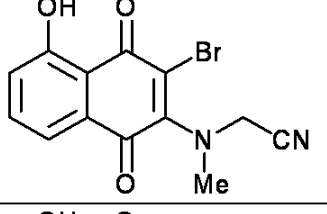
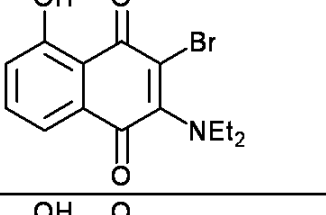
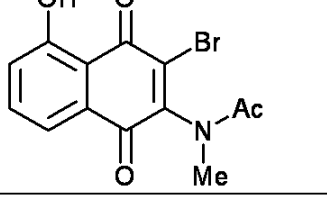
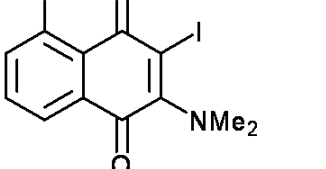
766, 283.9745; 実測値281.9729, 283.9713.

【 0 0 6 5 】

製造例 5 ~ 1 3

当分野における通常の方法に従い、製造例 1 ~ 4 を適宜改変して、以下の製造例 5 ~ 1 3 の化合物を製造する。

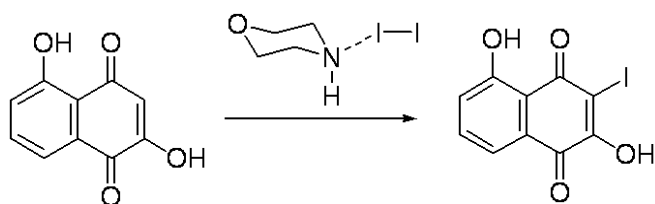
【表 1】

製造例 番号	化学構造	製造例 番号	化学構造
5		1 0	
6		1 1	
7		1 2	
8		1 3	
9			

【 0 0 6 6 】

製造例 1 4

【化 2 7】



2, 5 - ジヒドロキシナフタレン - 1, 4 - ジオン (100 mg, 0.53 mmol) の蒸留水 (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (218 mg, 1.58 mmol) を添加し、室温にて攪拌した。反応液にモルホリンヨード錯体 (223 mg, 0.66 mmol) を 2 時間かけて 1 5 分おきに添加した。モルホリンヨード錯体をすべて添加し終えた後、さらに 3 0 分間攪拌し、反応を 2 5 % リン

10

20

30

40

50

酸の添加によりクエンチし、10分間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮したところ、2,5-ジヒドロキシ-3-ヨードナフタレン-1,4-ジオン(156 mg, 94%)を得た。

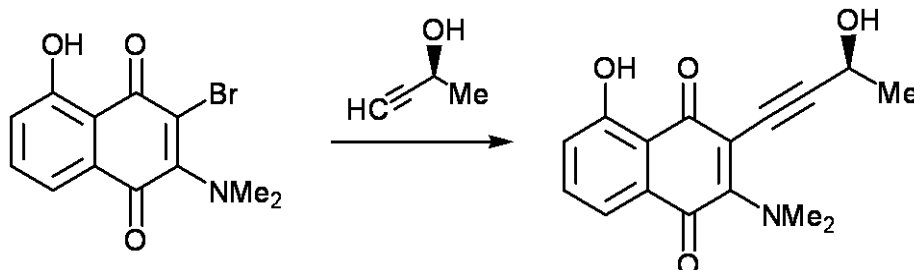
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.28 (dd, 1H, $J = 1.1, 8.4\text{Hz}$), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.5, 8.4\text{Hz}$), 7.66 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.5\text{Hz}$), 12.08 (s, 1H).

【0067】

実施例1

3-プロモ-2-ジメチルアミノユグロンのアルキン付加

【化28】



10

酸化銅(I)(和光純薬工業(株), 144 mg, 1.01 mmol)および(S)-(-)-3-ブチン-2-オール(東京化成工業(株), 798 μl , 10.1 mmol, >98%ee)のDMF(36 ml)およびピリジン(15 ml)溶液を室温にて2時間撹拌した。この反応混合液に3-プロモ-2-ジメチルアミノユグロン(300 mg, 1.01 mmol)、および酢酸パラジウム(東京化成工業(株), 6.8 mg, 3 mol%)のDMF(42 ml)溶液を加え、一晩撹拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出した。有機層を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=6/1)により精製すると、紫色固体として2-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)ユグロン(220 mg, 76%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.42 (s, 6H), 4.79 (q, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.11 (dd, 1H, $J = 3.9, 5.7\text{Hz}$), 7.37-7.40 (m, 2H), 12.61 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23.9, 45.3, 59.1, 77.2, 78.3, 102.9, 104.1, 114.4, 119.0, 124.6, 132.1, 134.5, 155.5, 160.4, 182.5, 187.8.

30

IR (KBr): 3468, 1670, 1624, 1547, 1474, 1385, 1196, 1152, 1069, 1045, 895, 777.

融点: 156~158

LRMS (ESI) m/z : 284 $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M-H}]^- [\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4]^+$ 計算値284.0923;

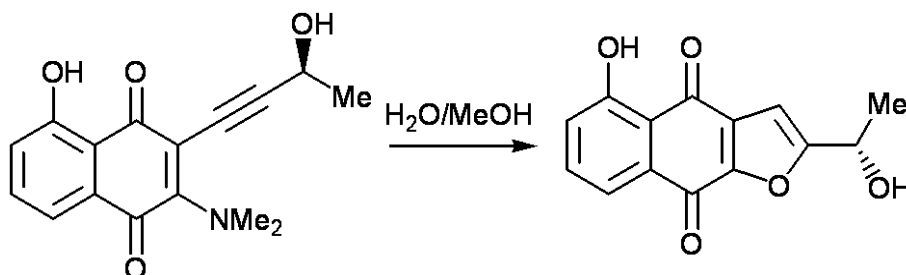
実測値284.0904.

【0068】

実施例2

NQ801の製造1

【化29】



40

実施例1で得られた化合物(100 mg, 0.35 mmol)の蒸留水(120 ml)およびメタノール(60 ml)溶液を95にて4時間撹拌し、反応液を室温まで冷却後、クロロホルムにて抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒

50

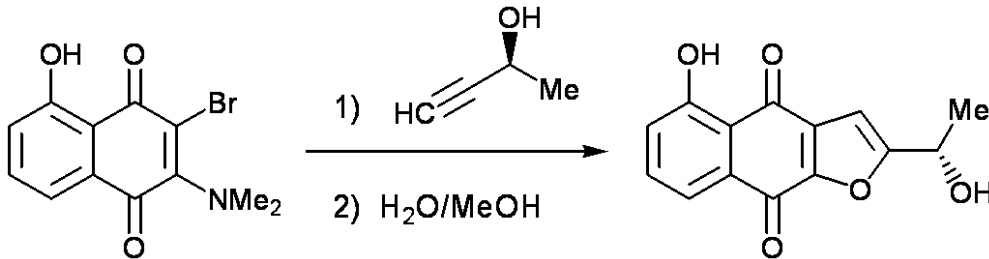
を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 10/1）により精製すると、黄色固体として（-）-2-（1-ヒドロキシエチル）-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン（72 mg, 80%）を得た。

【0069】

実施例 3

NQ801の製造 2

【化30】



10

酸化銅（I）（和光純薬工業（株），48 mg, 0.34 mmol）および（S）-（-）-3-ブチン-2-オール（東京化成工業（株），266 μ l, 3.38 mmol, >98%ee）のDMF（12 ml）およびピリジン（5 ml）溶液を室温にて2時間撹拌した。この反応混合液に3-プロモモ-2-ジメチルアミノユグロン（100 mg, 0.34 mmol）、および酢酸パラジウム（東京化成工業（株），2.3 mg, 3 mol%）のDMF（14 ml）溶液を加え、一晩撹拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出した。有機層を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで減圧濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物の蒸留水（120 ml）およびメタノール（60 ml）溶液を95にて4時間撹拌し、反応液を室温まで冷却後、クロロホルムにて抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン/酢酸エチル = 10/1）により精製すると、黄色固体として（-）-2-（1-ヒドロキシエチル）-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン（59 mg, 68%）を得た。

20

融点：170。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.66 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.23 (d, 1H, $J = 5.3\text{Hz}$), 5.05 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, $J = 0.7\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.5\text{Hz}$), 7.62 (dd, 1H, $J = 7.6, 8.5\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.6\text{Hz}$) 12.18 (s, 1H).

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 21.5, 63.8, 103.4, 115.2, 120.0, 125.3, 131.0, 132.7, 136.3, 152.1, 162.3, 165.4, 172.7, 186.5.

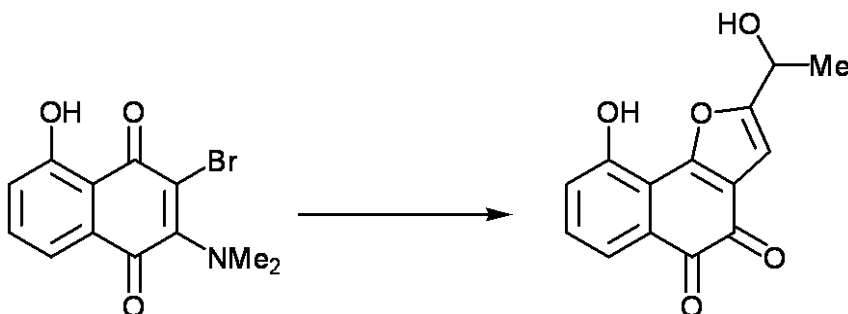
$[\alpha]_D^{25}$ -23.5 (c 0.13, CH_3OH), 98% ee (HPLC, Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, 254 nm, minor 22.3 min and major 24.5 min).

【0070】

実施例 4

オルトキノン誘導体の製造

【化31】



40

酸化銅（I）（和光純薬工業（株），48 mg, 0.34 mmol）および3-ブチン-2-オー

50

ル（東京化成工業（株），263 μ l，3.38 mmol）のDMF（12 ml）およびピリジン（5 ml）溶液を室温にて2時間撹拌した。この反応混合液に3-プロモ-2-ジメチルアミノユグロン（100 mg，0.34 mmol）、および酢酸パラジウム（東京化成工業（株），4.6 mg，6 mol%）のDMF（5 ml）溶液を加え、60 にて1時間撹拌した。その後、70 にて1時間撹拌し、反応を氷水の添加によりクエンチした。反応混合液をクロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=1/1）により精製すると、目的化合物（19 mg，20%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 1.46 (d, 3H, J= 6.6Hz), 4.77 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J= 1.1, 8.3Hz), 7.17 (dd, 1H, J=7.5, 8.3Hz), 7.42 (dd, 1H, J=1.1, 7.5Hz).

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD): 20.6, 62.7, 103.4, 121.1, 124.1, 125.6, 129.8, 131.5, 152.7, 160.1, 160.4, 162.9, 174.5, 180.4.

IR (KBr): 3443, 3124, 3082, 1670, 1665, 1587, 1319, 1288, 1080, 1067, 995, 939, 885, 826, 691, 669.

融点: > 300

LRMS (ESI) m/z: 257 [M-H]⁻. HRMS (ESI) m/z: [M-H]⁻ [C₁₄H₉O₅]⁻ 計算値257.0450; 実測値257.0432.

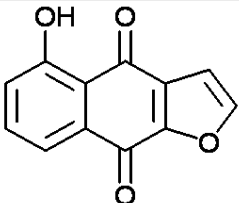
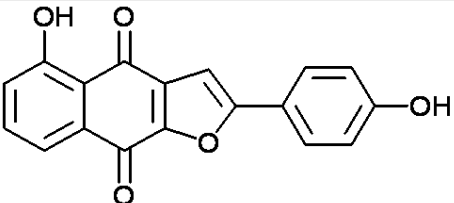
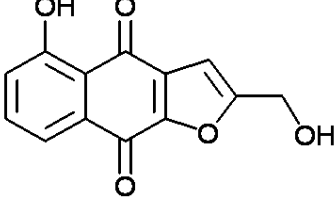
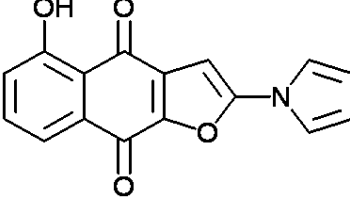
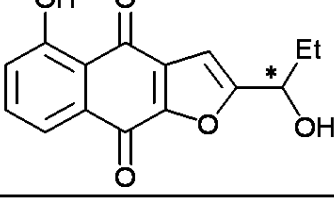
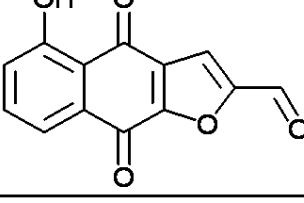
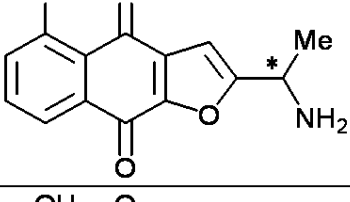
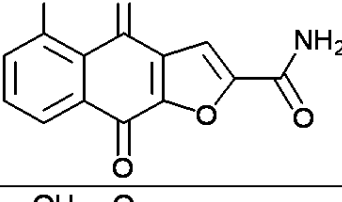
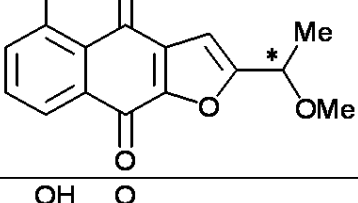
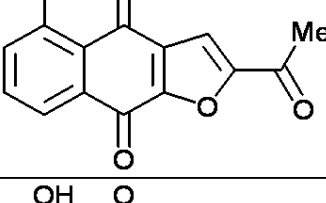
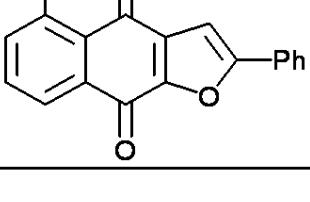
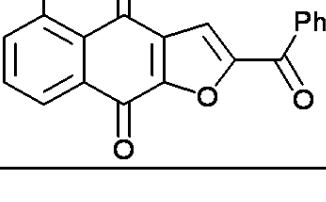
【 0 0 7 1 】

実施例 5 ~ 1 6

当分野における通常の方法に従い、実施例 1 ~ 3 を適宜改変して、以下の実施例 5 ~ 1 6 の化合物を製造する。

20

【表 2】

実施例 番号	化学構造	実施例 番号	化学構造
5		1 1	
6		1 2	
7		1 3	
8		1 4	
9		1 5	
1 0		1 6	

表中、* は不斉炭素を示す。

【 0 0 7 2 】

実施例 1 7

1 - メチル - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] ピ
ロール - 4 , 9 - ジオンの製造 1

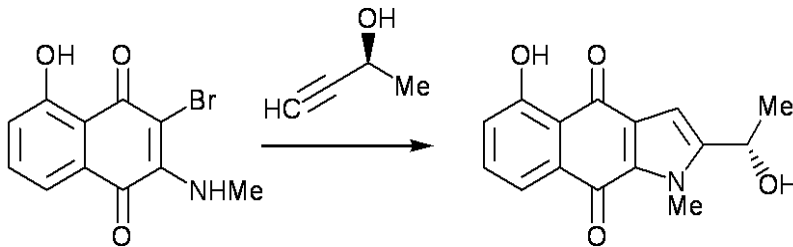
10

20

30

40

【化32】



酸化銅 (I) (和光純薬工業 (株), 71 mg, 0.5 mmol) および 3 - ブチン - 2 - オール (東京化成工業 (株), 389 μ l, 5.0 mmol) の DMF (18 ml) およびピリジン (7.4 ml) 溶液を室温にて 2 時間撹拌した。この反応混合液に 3 - プロモ - 2 - モノメチルアミノグロン (141 mg, 0.5 mmol)、および酢酸パラジウム (東京化成工業 (株), 3.4 mg, 3 mol%) の DMF (20 ml) 溶液を加え、室温にて一晩撹拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出し、有機層を氷水およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1) により精製すると、目的化合物 (57 mg, 42%) を得た。

薄黄色針状物, mp 219-220 (57 mg, 42%収率). rf (hexane/EtOAc = 4/1) = 0.20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.68 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.11 (3H, s), 4.93 (1H, dt, $J = 6.5, 7.5$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.5, 8.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22.1, 33.4, 62.0, 105.1, 115.4, 119.2, 124.1, 126.8, 131.8, 134.3, 135.4, 145.4, 162.0, 175.7, 186.7.

IR (KBr): 3530, 1630, 1458, 1374, 1352, 1219, 1080.

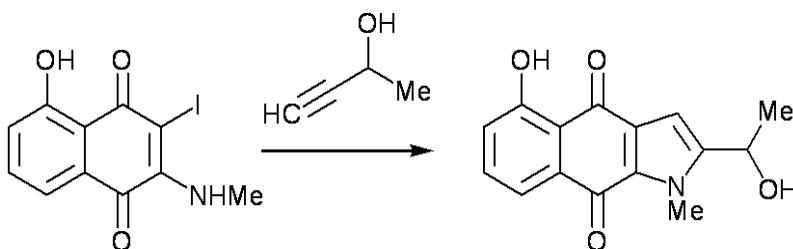
LRMS (ESI) m/z : 270 $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M-H}]^- [\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4]^-$ 計算値 270.0766; 実測値 270.0757.

【0073】

実施例 18

1 - メチル - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2,3-b] ピロール - 4,9 - ジオンの製造 2

【化33】



酸化銅 (I) (和光純薬工業 (株), 22 mg, 0.15 mmol) および 3 - ブチン - 2 - オール (東京化成工業 (株), 120 μ l, 1.52 mmol) の DMF (5 ml) およびピリジン (2.3 ml) 溶液を室温にて 2 時間撹拌した。この反応混合液に 3 - ヨード - 2 - モノメチルアミノグロン (50 mg, 0.15 mmol)、および酢酸パラジウム (東京化成工業 (株), 1.0 mg, 3 mol%) の DMF (4 ml) 溶液を加え、80 にて 1 時間撹拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出し、有機層を氷水およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1) により精製すると、目的化合物 (33 mg, 80%) を得た。

薄黄色針状物, mp 219-220 (33 mg, 80%収率). rf (hexane/EtOAc = 4/1) = 0.20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.68 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.11 (3H, s), 4.93 (1H, dt, $J = 6.5, 7.5$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz),

7.53 (1H, dd, J = 7.5, 8.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 1.0, 7.5 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22.1, 33.4, 62.0, 105.1, 115.4, 119.2, 124.1, 126.8, 131.8, 134.3, 135.4, 145.4, 162.0, 175.7, 186.7.

IR (KBr): 3530, 1630, 1458, 1374, 1352, 1219, 1080.

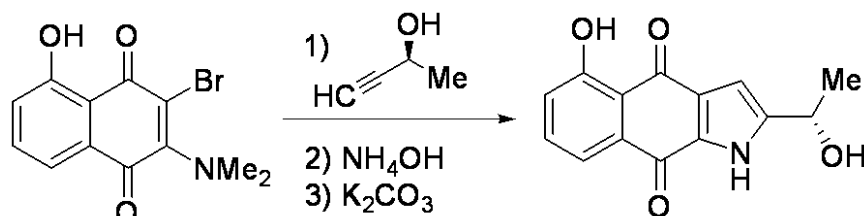
LRMS (ESI) m/z : 270 $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M-H}]^- [\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4]^-$ 計算値270.0766; 実測値270.0757.

【 0 0 7 4 】

実施例 1 9

(S)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾ[f]インドール-4,9-ジオンの製造

【化34】



酸化銅 (I) (和光純薬工業 (株), 48 mg, 0.34 mmol) および (S)-(-)-3-ブチン-2-オール (東京化成工業 (株), 266 μl , 3.38 mmol) の DMF (12 ml) およびピリジン (5 ml) 溶液を室温にて2時間攪拌した。この反応混合液に3-プロモ-2-ジメチルアミノユグロン (100 mg, 0.34 mmol)、および酢酸パラジウム (東京化成工業 (株), 2.3 mg, 3 mol%) の DMF (14 ml) 溶液を加え、一晚攪拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出した。有機層を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物の NMP (20 ml) 溶液に 28% アンモニア水 (和光純薬工業 (株), 208 μl , 2.57 mmol) を添加し、80 にて1時間攪拌した後、無水炭酸カリウム (和光純薬工業 (株), 35 mg, 0.26 mmol) を添加し、80 にて30分間攪拌した。反応液にさらに無水炭酸カリウム (和光純薬工業 (株), 248 mg, 1.80 mmol) を添加し、100 にて3時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて抽出し、有機層を 3 M 塩酸、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製すると、黄色固体として (S)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾ[f]インドール-4,9-ジオン (20 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64 (d, 3H, J = 6.5Hz), 5.08 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H, J = 0.8, 2.3Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 1.2, 8.3Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 7.5, 8.3Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 1.2, 7.5Hz) 12.63 (s, 1H).

IR (KBr): 3575, 1623, 1458, 1377, 1254, 1204, 1099, 1034, 764.

LRMS (ESI) m/z : 256 $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M-H}]^- [\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_4]^-$ 計算値256.0610; 実測値256.0604.

【 0 0 7 5 】

実施例 2 0

2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]チオフェン-4,9-ジオンの製造 1

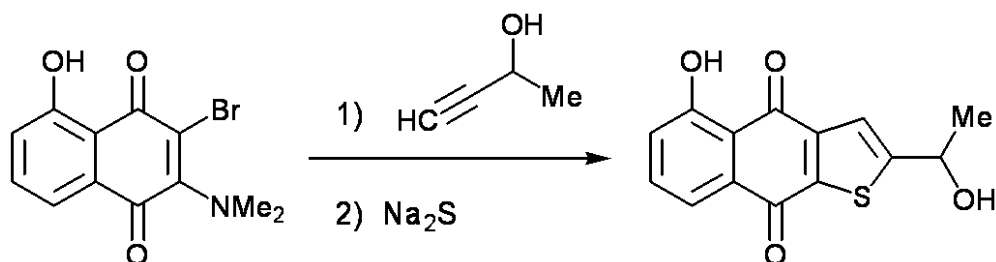
10

20

30

40

【化35】



酸化銅 (I) (和光純薬工業 (株), 24 mg, 0.167 mmol) および 3 - ブチン - 2 - オール (東京化成工業 (株), 133 μ l, 1.69 mmol) の DMF (6 ml) およびピリジン (2.5 ml) 溶液を室温にて 2 時間攪拌した。この反応混合液に 3 - プロモ - 2 - ジメチルアミノグロン (50 mg, 0.167 mmol)、および酢酸パラジウム (東京化成工業 (株), 1.1 mg, 3 mol%) の DMF (7 ml) 溶液を加え、一晩攪拌した。反応を氷水の添加によりクエンチし、反応混合液をクロロホルムにて抽出した。有機層を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物のメタノール (8 ml) および蒸留水 (100 μ l) 溶液に硫化ナトリウム (無水) (和光純薬工業 (株), 26 mg, 0.334 mmol) を添加し、室温にて一晩攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液にてクエンチし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1) にて精製すると、黄色固体として 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2, 3 - b] チオフェン - 4, 9 - ジオン (21 mg, 46%) を得た。

薄黄色針状物, mp >193 (dec.). rf (CH₂Cl₂ only) = 0.20.

[α]_D²⁵ -18.0 (c 0.15, CH₃OH), >99% ee (HPLC, Daicel Chiralpak AD-H, hexane/i-PrOH = 9/1, 1.0 mL/min, 254 nm, minor 23.4 min and major 27.7 min).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.22 (1H, dt, J = 4.5, 7.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 1.0, 7.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 7.5, 8.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.0, 7.5 Hz).

¹³C-NMR (DMSO): 25.9, 65.2, 116.0, 119.7, 121.1, 124.9, 134.0, 137.1, 142.7, 143.2, 162.1, 164.6, 177.3, 185.2.

IR (KBr): 3275, 3187, 1649, 1632, 1451, 1288, 831, 752, 702.

LRMS (ESI) m/z: 273 [M-H]⁻. HRMS (ESI) m/z: [M-H]⁻ [C₁₄H₉O₄S]⁻ 計算値 273.0222; 実測値 273.0216.

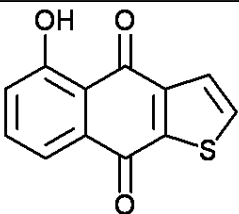
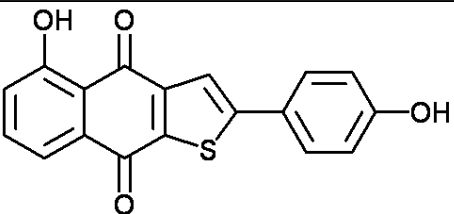
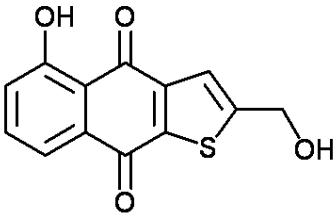
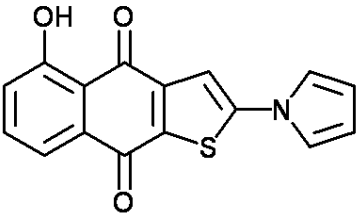
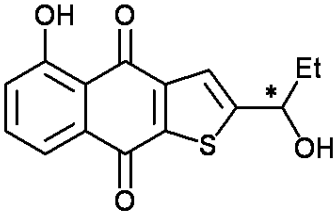
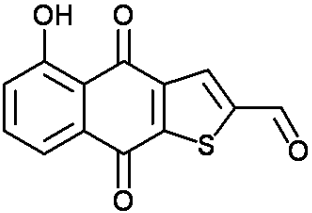
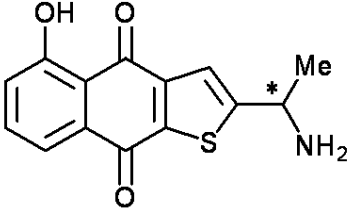
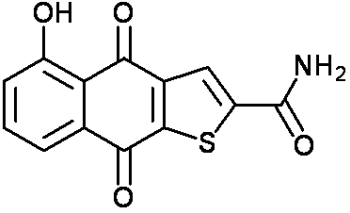
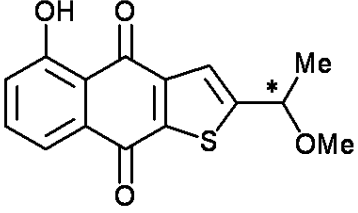
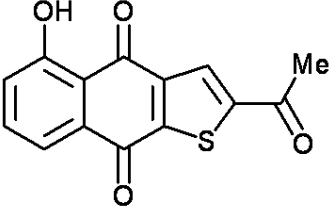
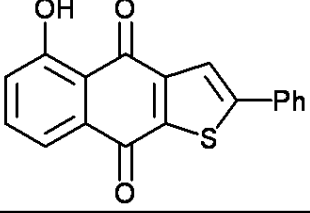
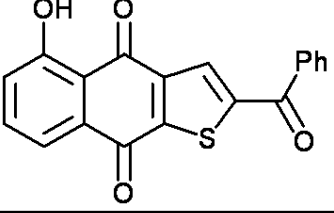
¹H-NMR (CDCl₃/MeOD): 1.64 (d, 1H, J = 6.5Hz), 5.16 (q, 1H, J = 6.5Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 0.94, 8.4Hz), 7.49 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 7.5, 8.4Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 0.94, 7.5Hz), 12.34 (s, 1H).

【0076】

実施例 21 ~ 32

当分野における通常の方法に従い、実施例 20 を適宜改変して、以下の実施例 21 ~ 32 の化合物を製造する。

【表 3】

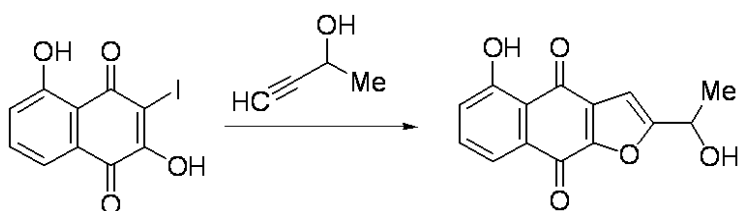
実施例 番号	化学構造	実施例 番号	化学構造
2 1		2 7	
2 2		2 8	
2 3		2 9	
2 4		3 0	
2 5		3 1	
2 6		3 2	

表中、* は不斉炭素を示す。

【 0 0 7 7 】

実施例 3 3

【化 3 6】



2, 5 - ジヒドロキシ - 3 - ヨードナフタレン - 1, 4 - ジオン (30 mg, 0.095 mmol

10

20

30

40

50

のピリジン (3.5 ml) 溶液に酸化銅 (I) (13.5 mg, 0.095 mmol)、3-ブチン-2-オール (75 μ l, 0.949 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2 mg, 3 mol%) を添加し、反応温度を 80 にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応を 2 M 塩酸の添加によりクエンチし、反応液をクロロホルムにて抽出した。有機層を氷水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1) により精製すると、黄色固体として 2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン (17.2 mg, 70%) を得た。

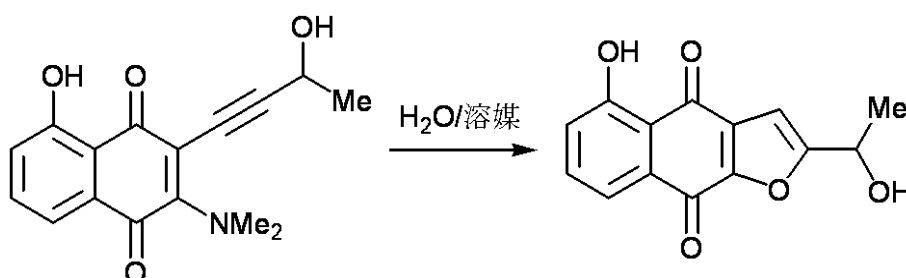
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.66 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.23 (d, 1H, $J = 5.3\text{Hz}$), 5.05 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, $J = 0.7\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.5\text{Hz}$), 7.62 (dd, 1H, $J = 7.6, 8.5\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.6\text{Hz}$) 12.18 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 21.5, 63.8, 103.4, 115.2, 120.0, 125.3, 131.0, 132.7, 136.3, 152.1, 162.3, 165.4, 172.7, 186.5.

【0078】

NQ801の製造

【化37】



【0079】

実施例34

実施例1で得られた化合物 (30 mg, 0.105 mmol) の蒸留水 (20 ml) およびブタノール (10 ml) 溶液を 120 にて一晩攪拌し、反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1) により精製すると、2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン (16.4 mg, 61%) を得た。

【0080】

実施例35

実施例1で得られた化合物 (30 mg, 0.105 mmol) の蒸留水 (20 ml) およびエタノール (10 ml) 溶液を 100 にて5時間攪拌し、反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1) により精製すると、2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン (14.8 mg, 55%) を得た。

【0081】

実施例36

実施例1で得られた化合物 (30 mg, 0.105 mmol) の蒸留水 (20 ml) およびアセトニトリル (10 ml) 溶液を 100 にて一晩攪拌し、反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1) により精製すると、2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン (11 mg, 41%) を得た。

【0082】

実施例37

10

20

30

40

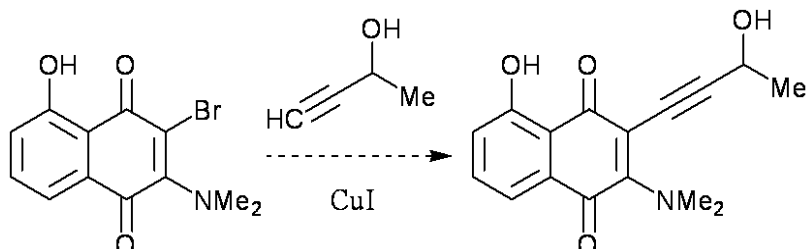
50

実施例 1 で得られた化合物 (30 mg, 0.105 mmol) の蒸留水 (20 ml) およびアセトン (10 ml) 溶液を 100 にて一晩攪拌し、反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) により精製すると、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン (10 mg, 37%) を得た。

【0083】

比較例 1

【化38】



10

非特許文献 4 記載の方法に従い、カップリング反応を試みた。ヨウ化銅 (和光純薬工業 (株), 30 mg, 0.16 mmol) および 3 - プチン - 2 - オール (東京化成工業 (株), 11 μ l, 0.15 mmol) の DMSO (500 μ l) およびクロロホルム (350 μ l) 溶液にトリエチルアミン (東京化成工業 (株), 18 μ l, 0.13 mmol)、3 - ブロモ - 2 - ジメチルアミノユゲロン (30 mg, 0.1 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (東京化成工業 (株), 300 μ g, 0.43 mol%) を添加し、一晩攪拌したが、目的生成物は得られなかった。

20

【産業上の利用可能性】

【0084】

本発明は、従来法と比較して反応工程数が軽減した三環式化合物の新規かつ選択的な製法を提供し、三環式化合物の選択的製造に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 C 225/30 (2006.01) C 0 7 C 225/30
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 上田 和典
大阪府河内長野市向野町747番地 リヴィエール長野307号
(72)発明者 山下 光明
群馬県高崎市巾着町1-8-7 ハーベストヒルズVII 101

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 国際公開第2006/098355(WO,A1)
特開平04-211650(JP,A)
国際公開第2004/026253(WO,A1)
特開平04-139177(JP,A)
Phytochemistry, 1993年, Vol.34, No.5, p.1409-1412
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994年, Vol.42, No.11, p.2238-2240
Journal of Organic Chemistry, 1948年, Vol.13, p.870-878
Tetrahedron Letters, 1997年, Vol.38, No.5, p.837-840
Tetrahedron Letters, 2009年, Vol.50, No.49, p.6769-6771

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY(STN)