

博士論文

抗 MRSA 活性を有するインドロキノリン類縁体の合成研究

平成 29 年 3 月

趙 敏

岡山大学大学院

医歯薬学総合研究科

博士後期課程創薬生命科学専攻

理論の部

緒論

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) は β ラクタム系の多くの抗菌剤に対して耐性を獲得し、最も広く存在している細菌性病原体のひとつである。1961 年に英国で単離され、欧米においては 1970 年代より院内感染の原因菌として重要視されてきた¹⁾。日本でも 1980 年以降増加し、1990 年代に入ると MRSA による院内感染が大きな社会的問題となり、現在でも患者管理や治療など様々な面で問題となっている。さらに近年、市中感染症における起炎菌として注目されている²⁾。MRSA は皮膚軟部組織感染症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎などに至るまで様々な重症感染症³⁾を起こすことから、今後は院内だけでなく外来診療においても大きな問題となってくることを懸念されている。MRSA 感染症治療において、中心的な薬剤としてグリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンが用いられている。しかし、バンコマイシンの分子が大きく、合成が難しいことから、大量供与することが困難となっている。そこで、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の出現を抑制するためにもバンコマイシンに代わり、簡単に大量合成が可能な新たな抗菌薬の開発が急務とされている。

キノリン環を有する化合物は、抗腫瘍^{4,5)} および抗菌^{6,7)} など様々な薬理活性を有するという報告がなされていることを背景に、当研究室で合成された、インドロキノリン環を基本骨格とする化合物 **1** が、DNA インターカレーターとして強い抗腫瘍活性を有することを見出した。化合物 **1** および類縁体の平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他、側鎖の部分が生体内で酸化され quinone diimine **1'** 型の活性体となり、チオール基、アミノ基およびヒドロキシ基などを含むトポイソメラーゼ II と Michael 付加反応することで、トポイソメラーゼ II を阻害し、抗腫瘍活性が発現するという報告がなされている^{8,9)} (Figure 1)。トポイソメラーゼは DNA のトポロジを調節するのに必須な酵素であり、細菌から人に至るまで、ほとんどすべての生物に広く分布している。細菌の II 型トポイソメラーゼ (トポイソメラーゼ IV) は細胞の増殖に必須であるため、感染症治療薬の優れたターゲットとして知られている。ケルセチンを基本骨格とする化合物は DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV を阻害するという作用機序で、強い抗 MRSA 活性を有する報告がなされている¹⁰⁾。以上のことから、インドロキノリン環を基本骨格とする化合物は DNA の塩基対にインターカレーションすることおよびトポイソメラーゼを阻害することで、抗 MRSA 活性に関連するのではないかと考えた。

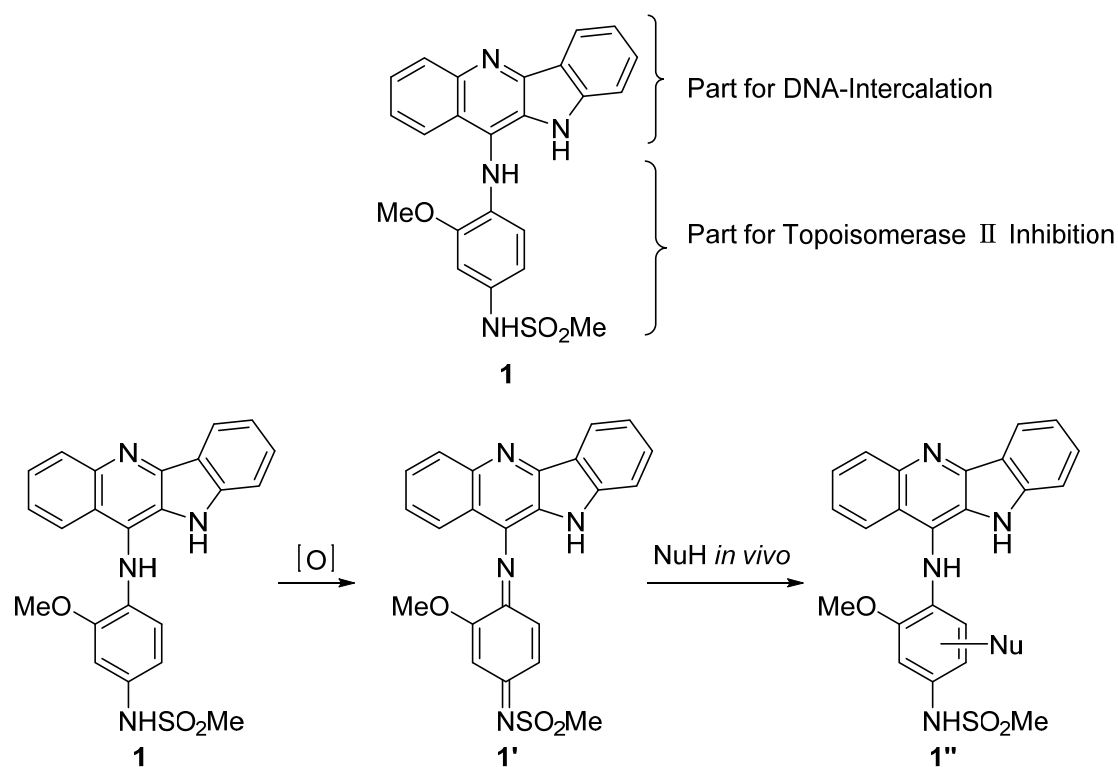
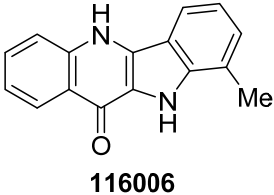
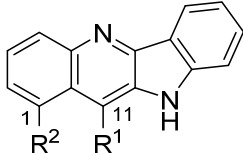
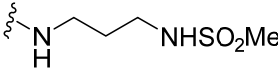


Figure 1. Mechanism of antitumor of compound **1** and its analogs.

腫瘍活性を有する化合物の中には、抗 MRSA 活性を同時に有するものも多く報告されている。抗癌薬剤である Tirapazamine¹¹⁾ は強い抗 MRSA 活性を持つこと、また Interruptin A¹²⁾, Laxitextine A¹³⁾ およびキノリン環を持つ化合物¹⁴⁾ は強い抗腫瘍および抗 MRSA 活性を同時に持つことが報告されている。以上のことを背景に、抗腫瘍活性を有する化合物 **1** はトポイソメラーゼを阻害することで、抗 MRSA 活性を示すのではないかと考えた。そこで、当研究室で合成された **1** の類縁体の MRSA 株 (OM481, OM584)¹⁵⁾ に対する成長阻害活性のスクリーニングを依頼した。その結果を Table 1, 2, 3 に示す。

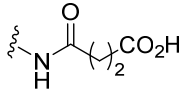
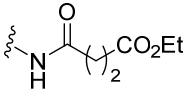
Table 1. Anti-MRSA activities of analogs of compound 1.

Compounds	R ¹	R ²	MIC (μg/mL)	
			OM481 ^a	OM584 ^b
 116006	-	-	8	>250
	Cl	-	250	>250
	Cl	OH	16	>250
	NMe ₂	-	16	16
 139023		-	125	125

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

Table 1 の抗 MRSA 活性の結果より、7 位にメチル基を有する化合物 (**116006**) は、OM481 株に対し、活性を示した。クロロ基を有する化合物 (**184050**) は活性を示さなかった。インドロキノリン環の 1 位にヒドロキシ基を導入した化合物 (**165009**) は、OM481 株に対し、活性を示した。長鎖アルキルアミノ基を導入した化合物 (**139023**) は活性を示さなかった。ジメチルアミノ基を有する化合物 (**162079**) は、OM481, OM584 株に対し、活性を示した。このことから、インドロキノリン環の 11 位の置換基の長さおよび種類は活性に影響していることが分かった。また、電子供与基であるヒドロキシ基とジメチルアミノ基をインドロキノリン環に導入することにより抗 MRSA 活性が強くなることが明らかになった。このことから、電子供与基をインドロキノリン環に導入することは抗 MRSA 活性に関係があるのではないかと考えた。

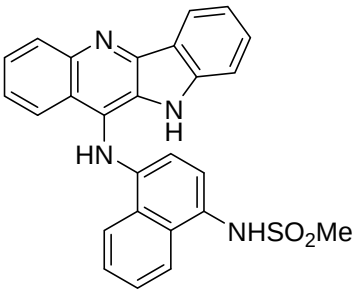
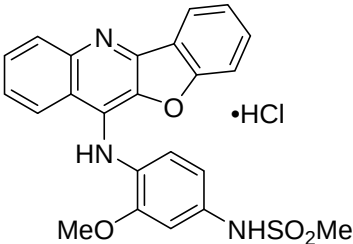
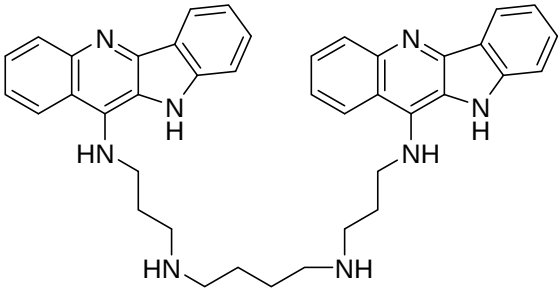
Table 2. Anti-MRSA activities of analogs of compound 1.

Compounds	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MIC (μg/mL)	
						OM481 ^a	OM584 ^b
1	OMe	-	NHSO ₂ Me	-	-	>250	>250
139003	OMe	-	NHSO ₂ Me	-	Me	>62.5	>62.5
2	OMe	-	OH	-	-	8	16
139006	OMe	-		-	-	>250	>250
162508	OMe	-		-	-	>250	250
139003	OMe	-	-	OMe	-	>250	>250
139004	-	OMe	OMe	OMe	-	4	>250

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

Table 2 において、インドロキノリン環を基本骨格とし、11 位に様々な置換基を有するフェニルアミノ基を導入した化合物の抗 MRSA 活性を示した。その結果より、2' 位をメトキシ基に固定し、4' 位に嵩高い置換基を導入した化合物 (**1**, **139006**, **162508**) は抗 MRSA 活性を示さず、ヒドロキシ基を導入した化合物 **2** は MRSA 株 (OM481, OM584) に対し活性を示した。また、5' 位にメトキシ基を導入した化合物 (**139003**) は抗 MRSA 活性を示さなかった。3', 4', 5' 位にメトキシ基を導入した化合物 (**139004**) は OM584 株に対し活性を示さず、OM481 株に対し活性を示した。このことから、置換基の大きさ、種類および位置は抗 MRSA 活性に影響していることが分かった。特に、2' 位のメトキシ基および 4' 位のヒドロキシ基は抗 MRSA 活性に対し大きく影響しているのではないかと考えた。

Table 3. Anti-MRSA activities of analogs of compound **1**.

Compounds	MIC (μg/mL)	
	OM481 ^a	OM584 ^b
 139007	>250	125
 162089	8	>250
 139016	62.5	62.5

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

Table 3 の抗 MRSA 活性の結果より、ナフタレン環を導入した化合物 (**139007**) および側鎖が嵩高いアルキル鎖である、基本骨格がインドロキノリンダイマー型化合物 (**139016**) は抗 MRSA 活性を示さなかった。Table 3 において化合物 **1** のインドロキノリン環を変換したベンゾフロキノリン環を持つ化合物 (**162089**) は OM481 株に対し活性を示した。この活性の結果から、インドロキノリン環のフェニルアミノ部位の置換基の大きさおよびベンゾフロキノリン環は抗 MRSA 活性に影響しているのではないかと考えた。

以上の結果、このうち比較的強い活性を有する化合物 **2** を見出すことが出来た。また、Table 1, 2, 3 における化合物 **1** の類縁体の活性の結果に基づき、**2** をシード化合物として、構造最適化を目指し、**2** の類縁体を設計および合成し、それらの抗 MRSA 活性の結果を踏まえ、さらに強い抗 MRSA 活性を有する化合物を見出すことおよび臨床で使われ、合成が難しく、大量供与することが困難となっているバンコマイシンに代わり、簡単に大量合成が可能な新たな抗菌薬を開発することを目的とし、本研究に着手した。

第 1 章 Indoloquinoline 類縁体のデザイン

著者は化合物 **2** をシード化合物として、化合物 **1** の類縁体の抗 MRSA 活性の結果に基づき、以下のように設計した (Figure 1-1)。

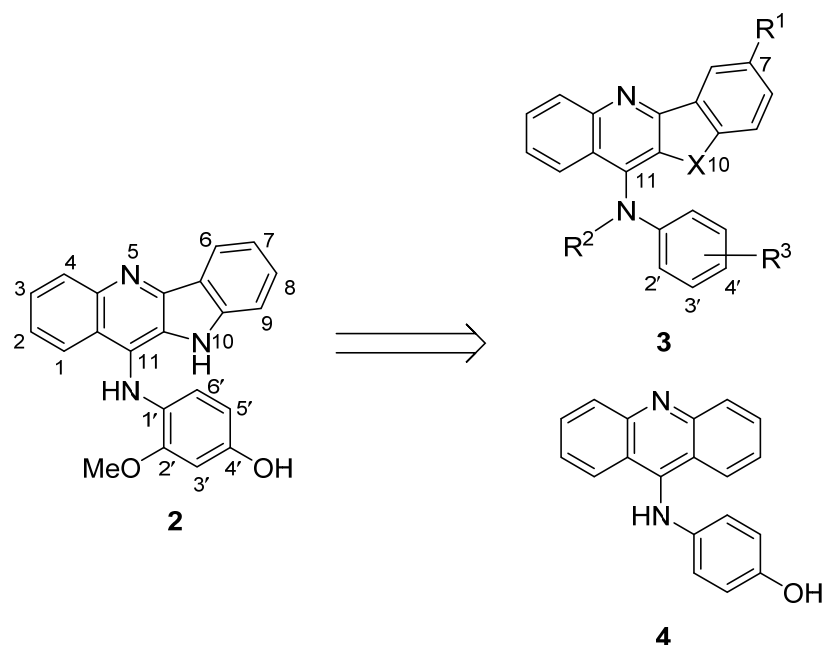


Figure 1-1. Design of analogs of indoloquinoline.

1) 緒論の Table 2 において、インドロキノリン環を基本骨格とし、11 位に二置換および三置換基を有するフェニルアミノ基を導入した化合物の抗 MRSA 活性について検討した。このうち、フェニルアミノ部位の 2' 位はメトキシ基に固定し、4' 位にメタンスルホンアミノ基、カルボン酸、エステルなどの嵩高い置換基を導入した化合物は抗 MRSA 活性を示さなかったが、ヒドロキシ基を導入した化合物 **2** は抗 MRSA 活性を示した。このことから、置換基の大きさ、種類および位置は抗 MRSA 活性に影響しているのではないかと考えた。インドロキノリン環は DNA へのインターカレーション作用により抗 MRSA 活性に影響すると考え、インドロキノリン環を基本骨格とすることにした。11 位フェニルアミノ基の二置換および三置換体については検討したが、一置換体についてはまだ検討していないこと、また、Hansch ら^{16,17)}の定量的構造活性相関の考えに基づき、メトキシ基とヒドロキシ基を含む代表的な置換基を選び、置換基 (R^3) の種類、位置 (2', 3', 4') を変換および 11 位の窒素原子にメチル基 (R^2) を導入した類縁体をデザインした。また、2', 4' 位に置換基を導入することにより、Michael 受容体 quinone imine となり、抗 MRSA 活性発現に重要な役割を担うと予想できる。

2) 緒論の Table 1 において、インドロキノリン環 11 位にクロロ基を有する化合物は抗 MRSA 活性を示さなかった。しかし、1 位に電子供与基であるヒドロキシ基を導入することにより、OM481 株に対し活性を有することが分かった。また、11 位にジメチルアミノ基を導入した化合物は OM481 株および OM584 株に対し抗 MRSA 活性を示したが、嵩高いアミノ基を導入した化合物は抗 MRSA 活性を示さなかった。以上のことから、インドロキノリン環の電子密度が抗 MRSA 活性に影響するのではないかと考えた。そこで、合成する容易さを考えインドロキノリン環の 7 位に置換基を導入することとし、共鳴効果による電子供与基であるメトキシ基、誘起効果による電子供与基であるメチル基および共鳴効果による電子供与と誘起効果による電子吸引基であるクロロ基をデザインした。また、7 位に置換基を導入することにより、Michael 受容体 quinone imine となり、抗 MRSA 活性発現に重要な役割を担うと予想できる。

3) 緒論の Table 3 において、11 位にナフタレン環を導入した化合物およびインドロキノリン環を有するダイマー型化合物は抗 MRSA 活性を示さなかった。ベンゾフロキノリン環に変換した化合物は OM481 株に対し抗 MRSA 活性を示した。このことから、インドロキノリン環の 10 位は抗 MRSA 活性に影響するのではないかと考えた。そこで、10 位 (X) の窒素原子を変換し、CH₂、CHMe、NMe、O を導入した類縁体をデザインした。インドロキノリン環、ベンゾフロキノリン環、インデノキノリン環が DNA インターカレーション作用を持つことで、抗 MRSA 活性に影響するのではないかと考えた。

4) キノリン環を有する化合物は大きさや、平面的多環構造が、水素結合や π -スタッキング作用により塩基対と強く結合することで、DNA へのインターカレーション作用があり、そのため、典型的な DNA インターカレーターとして知られている⁵⁾。そこで、DNA へのインターカレーション作用が抗 MRSA 活性に関係するのではないかと考え、また、インドロキノリン環の必要性を検討するため、四環性インドロキノリン環を三環性アクリジン環に変換した類縁体をデザインした。

以上の 1)–4) の化合物を合成および抗 MRSA 活性を測定し、その構造活性相関について検討した。活性の結果に基づき、抗 MRSA 活性を有する化合物はトポイソメラーゼとの関係について推測した。

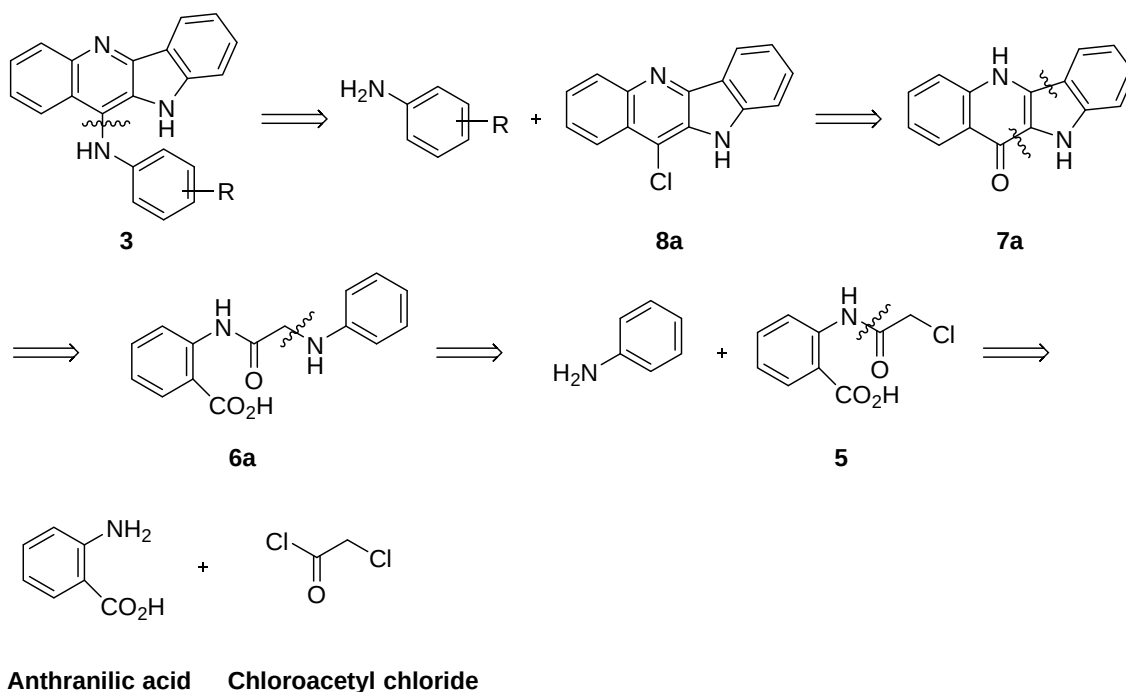
第2章 2-[2-(Phenylamino)acetamido]benzoic acid および類

縁体の脱水縮合反応の検討

第1節 2-[2-(Phenylamino)acetamido]benzoic acid の脱水縮合

反応の検討

第1章でデザインした11位にフェニルアミノ基を持つインドロキノリン類縁体 (**3**) の逆合成は Scheme 2-1 で示した。11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)^{18, 19)} と様々なアニリンを反応させ **3** を得ることが出来る。5,10-Dihydro-11*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-one (**7a**) とオキシ塩化リン (以下 POCl₃ と記す) を反応させ、化合物 **8a** を得ることが出来る。化合物 **7a** は anthranilic acid 誘導体 2-[2-(phenylamino)acetamido]benzoic acid (**6a**)^{18, 20)} の脱水縮合反応により得ることが出来る。化合物 **5**^{18, 20)} とアニリンを反応させ、化合物 **6a** を得ることが出来る。化合物 **5** は anthranilic acid と chloroacetyl chloride を反応させ得ることが出来る。



Scheme 2-1. Retrosynthesis of compound **3**.

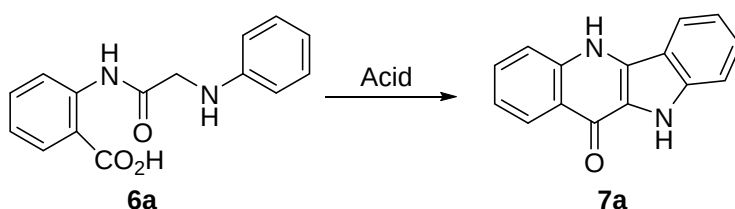
化合物 **3** の合成における中間体 **7a** は、**6a** の脱水縮合反応により合成される。しかし、本反応における脱水試薬として使用されているポリリン酸（以下 PPA と略す）は、その粘性が非常に高いため、秤量、反応および後処理の取り扱いが煩雑になる。また、**6a** の脱水縮合反応から **8a** までの 2 ステップの反応の収率が非常に低いことも問題になっている。そこで、**6a** の脱水縮合反応から **8a** までの 2 ステップの反応の収率を向上させることおよび PPA の代わりに、粘性が低く、秤量、反応後の処理が簡便な方法を見出すことを目的とし、**6a** の脱水縮合反応を試みた。

当研究室の竹内は PPA と類似した性質を持ち、PPA に比べ粘性が少ないポリリン酸トリメチルシリルエステル（以下 PPSE と略す）を用いて、**6a** の脱水縮合反応を試みた。しかし、PPSE を用いた反応では、構造不明の副生成物が多く生成し、**7a** を確認することが出来なかった (Table 2-1, entry 2)。そこで、著者は脱水作用がある酸について調べた。濃硫酸（以下 H_2SO_4 と記す）は強いプロトン酸で、脱水作用があることで知られている^{21, 22)}。メタンスルホン酸（以下 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ と記す）は強い酸性を持つことで、脱水縮合反応によく使われる。*p*-トルエンスルホン酸は強い酸性を持つことで、酸触媒としてよく使われる。Eaton 試薬（五酸化りん-メタンスルホン酸溶液、重量比 1 : 10）は有機合成で粘性の高い PPA の代替試薬として利用されており、Eaton 試薬を用いると PPA に比べて操作性も良好で、かつ高収率で目的物が得られることが知られている²³⁾。近年も、抗菌剤などとして研究されている 4-キノロン類の Eaton 試薬を用いたアニリン誘導体の環化アシル化による高収率合成が報告されている²⁴⁾。このことから、Eaton 試薬も **6a** の脱水縮合反応に利用できるのではないかと考えた。また、ルイス酸である塩化アルミニウム²⁵⁾（以下 AlCl_3 と記す）、塩化チタン（以下 TiCl_4 と記す）および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（以下 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と記す）は Friedel-Crafts 反応において、触媒としてよく使われる。特に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ は粘性が低く、取り扱いやすく、沸点が高く、水に弱いことで反応後の処理が簡単など多くの利点があることに注目した。以上のプロトン酸およびルイス酸を用いて、**6a** の脱水縮合反応を試みた。

その結果を Table 2-1 に示した。Entry 3 では、濃 H_2SO_4 を用い、常温で 10 時間の反応を行ったが、反応が進行せず、**7a** を得ることが出来なかった。Entry 4 では、濃 H_2SO_4 を用い、アセトニトリル（以下 MeCN と記す）を溶媒とし、1 時間還流したが、単離不可能な水溶性のものを得たのみで、**7a** を得ることが出来なかった。Entry 5 では、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ を用い、2 時間加熱することにより、原料が消失したが、17%の anthranilic acid を得、**7a** を得ることが出来なかった。化合物 **6a** のアミド基のカルボニル炭素は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の求核攻撃を受けるといふ副反応がおこるのではないかと推測される。Entry 6 では、34 時間還流したが、反応が進行せず、**7a** を得ることが出来なかった。Entry 7 では、Eaton 試薬を用い、1 時間加熱することにより、原料が消失したが、3%の anthranilic acid および単離不可能な水溶性のものを得たのみで、**7a** を得ることが出来なかった。Entry 8 では、 AlCl_3 を用い、*N,N*-dimethylformamide（以下 DMF と記す）中で 10 時間加熱したが、反応

が進行せず，**7a**を得ることが出来なかった。 AlCl_3 がDMFに配位し，反応性が低下することで，進行しなかったのではないかと考えた。そこで entry 9 では，DMF の代わりに MeCN を用い，9 時間加熱したが，反応が進行せず，**7a**を得ることが出来なかった。Entry 10–12 では， TiCl_4 を用い，室温か加熱および溶媒を加える条件で反応を試みたが，反応が進行せず，**7a**を得ることが出来なかった。Entry 13 では， $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い，3 時間加熱することにより，未精製の **7a**を得ることが出来た。以上の結果より，**6a**の脱水縮合反応において， $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる方法を見出した。

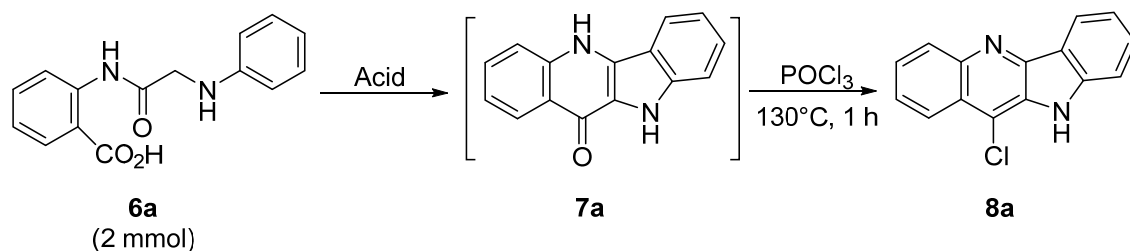
Table 2-1. Study on the condition of condensation of **6a**.



Entry	Acid	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 7a
1	PPA	-	130	2	50
2	PPSE	-	120	1	0
3	H_2SO_4	MeCN	rt	10	0
4	H_2SO_4	MeCN	100	1	0
5	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	-	130	2	0
6	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid	MeCN	120	34	0
7	Eaton's reagent	-	130	1	0
8	AlCl_3	DMF	140	10	0
9	AlCl_3	MeCN	100	9	0
10	TiCl_4	-	rt	24	0
11	TiCl_4	-	140	24	0
12	TiCl_4	DCB	140	10	0
13	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-	140	3	39

そこで， $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて，**6a**の脱水縮合反応の条件検討を試みた。ここで **7a**は，ほとんどの溶媒に難溶性の化合物であり，再結晶やカラムクロマトグラフィーによる精製が難しいことから，**6a**の脱水縮合反応，続いて POCl_3 と反応させ得られた 11-chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**) までの 2 ステップの反応を検討した。

Table 2-2. Study on the condition of condensation of **6a**.

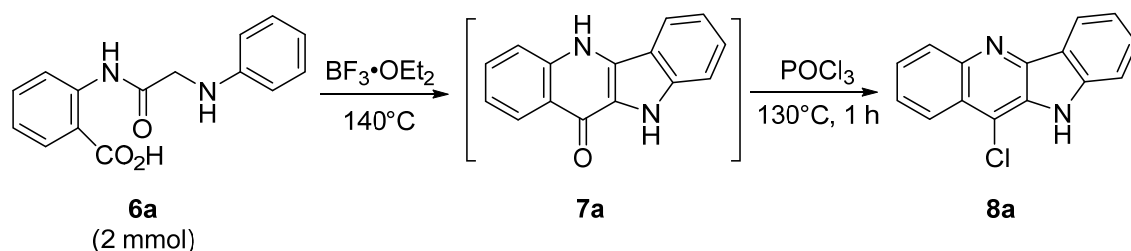


Entry	Acid (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 8a
0 ^a	PPA	130	2	33
1	BF ₃ ·OEt ₂ (10)	140	3	16
2	BF ₃ ·OEt ₂ (20)	140	3	25
3	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	140	3	34
4	BF ₃ ·OEt ₂ (60)	140	3	37
5	BF ₃ ·OEt ₂ (80)	140	3	18

^a PPA was used with 19 g.

Anthranilic acid 誘導体 **6a** から PPA を用いる脱水縮合反応により、**7a** を得た。**7a** を POCl₃ 中で還流することにより **8a** を得た。**6a** から **8a** までの 2 ステップの反応の収率は 33% であった (Table 2-2)。ルイス酸である BF₃·OEt₂ を用い、脱水縮合反応には過剰量が必要と考え、Table 2-2 では BF₃·OEt₂ の当量について検討を行った。その結果、BF₃·OEt₂ が 10 および 80 当量の場合、収率は 20% 以下となり、40, 60 当量の場合、収率は 34% 以上となることが分かった。しかし、**6a** から **7a** への反応は、反応終了後の処理方法が非常に煩雑になる。つまり、反応終了後、反応液を氷水に加え、水酸化ナトリウム (以下 NaOH と記す) 水溶液で塩基性にし、出来た沈殿を濾取、そこから NaOH と BF₃·OEt₂ 由来の不純物を除くため、**7a** のみをメタノール (以下 MeOH と記す) に溶解し、減圧下溶媒留去し、**7** を得るという処理方法である。しかし、**7a** はほとんどの溶媒に難溶性の化合物で、少量の場合はメタノールに溶解するが、大量合成を行うときに困難となることが予想される。そこで、反応後の処理方法を改善する必要があると考えた。

Table 2-3. Study on reaction time of condensation of **6a**.



Entry	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (eq.)	Time (h)	Yield (%) of 8a
1	60	1	34
2	60	3	32
3	60	5	33
4	40	1	34

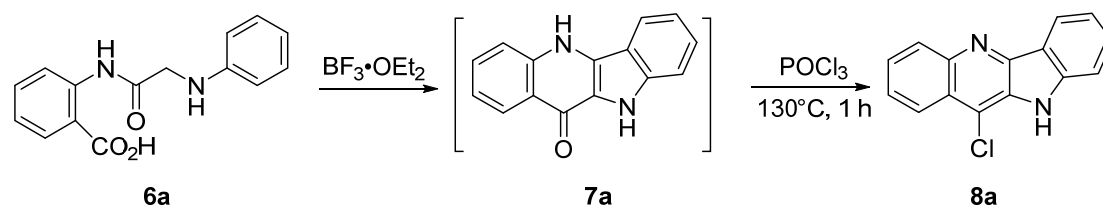
Table 2-3 の entry 1 では、**6a** から **7a** への反応終了後の処理方法について改善した。つまり、反応終了後、反応液に氷水を加え、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の不純物は水に溶けるため除去することが出来、沈殿 **7a** を濾取し得た。

Entry 2-3 では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量を 60 にし、反応時間について検討した。その結果、**6a** から **8a** までの収率はほぼ同じであり、反応時間はあまり影響していないことが分かった。Entry 4 では $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 40 当量にし、1 時間で反応を行い、その結果、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の 60 当量とほぼ同じ収率で **8a** を得た。

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる方法では収率は 34%であり、PPA を用いる方法に比べ同じ程度の収率で **8a** を得ることが出来た。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ は PPA に比べ粘性が低く、秤量しやすく、反応時間が短くおよび反応後の処理が簡便な実用性の高い方法であることを見出すことが出来た。しかし、収率においては大きく改善出来なかった。

インドールとアルコールの付加脱離反応において、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を触媒とし、モレキュラーシーブスと共溶媒を使用すると、反応の収率が高いという報告がなされている²⁶⁾。また、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を触媒とし、ジクロロベンゼン（以下 DCB と記す）とジクロロエタン（以下 DCE と記す）の混合溶媒の存在下、ピリドトリアゾールとニトリルの渡環反応において、収率が高いという報告がなされている²⁷⁾。これは、共溶媒が $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の触媒作用を促進するため収率が向上したと考えた。そこで、**6a** の脱水縮合反応において、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、モレキュラーシーブスと共溶媒の種類、比率および副生成物について検討を行った (Table2-4)。

Table 2-4. Study on the condition of condensation of **6a**.

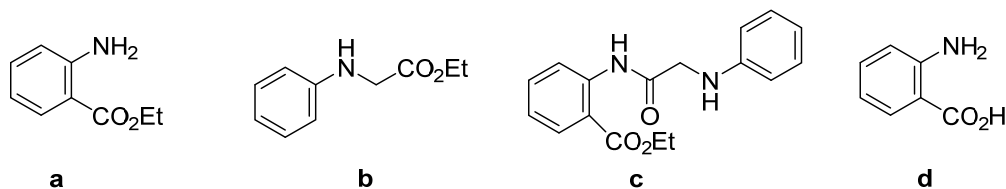


Entry ^a	Acid (eq)	Co-solvent	Concentration of 6a (M) ^b	Time (h)	Yield (%)				
					8a	a	b	c	d
0	PPA ^c	-	-	2	33	-	-	-	-
1	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	-	-	1	34	25	17	2	-
2	BF ₃ ·OEt ₂ (40) ^d	-	-	2	27	24	6	-	-
3	BF ₃ ·OEt ₂ (40) ^d	THF	0.20	5	38	-	-	-	-
4	BF ₃ ·OEt ₂ (40) ^d	DCB + DCE	0.43	1	42	-	-	-	-
5	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB + DCE	0.43	1	42	27	21	-	-
6	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCE	0.20	6	40	28	12	-	-
7	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	MeCN	0.20	9.5	37	-	-	-	21
8	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.20	1	46	30	14	2	-
9	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	<i>p</i> -Cymene	0.38	3	36	28	15	7	-
10	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.10	1	39	32	17	6	-
11	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.07	3	35	29	17	7	7
12	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.60	1	33	22	11	11	5
13	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.38	1	54	30	14	-	-
14 ^e	BF ₃ ·OEt ₂ (40)	DCB	0.38	1	55	27	14	-	-
15	BF ₃ ·OEt ₂ (60)	DCB	0.38	1	51	27	28	-	-

^a Entry 1, 3-8, **6a** (1 mmol), entry 2, 9-14, **6a** (0.5 mmol). The reaction temperature was 140°C except entry 14.

^b It was the concentration of **6a** to Co-solvent. ^c PPA was used with 19 g. The reaction temperature was 130°C.

^d Molecular sieves 3Å was added. ^e The reaction temperature was 180°C.



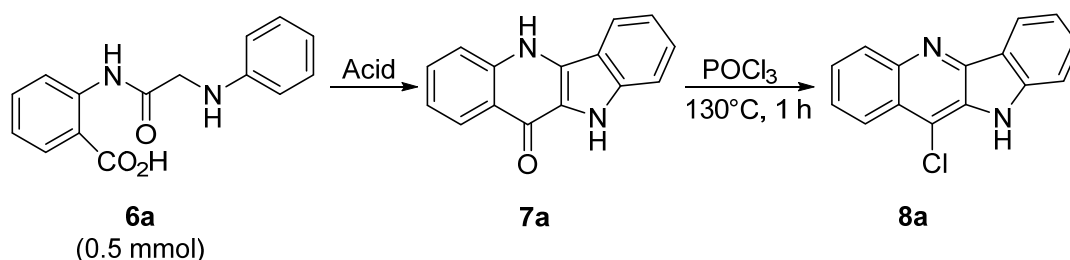
化合物 ethyl 2-aminobenzoate (**a**)²⁸⁾, ethyl phenylglycinate (**b**)²⁹⁾, ethyl 2-[2-(phenyl-amino)acetamido]benzoate (**c**), anthranilic acid (**d**)³⁰⁾ は **6a** から **7a** までの脱水縮合反応段階の副生成物で、詳細については後述する。脱水縮合反応において、モレキュラーシーブスを加えることで、脱離した水が吸収され、反応が促進するのではないかと考え、entry 2-4 ではモレキュラーシーブスを反応に加えた。その結果、entry 2 では entry 1 に比べ、収率が低下した。モレキュラーシーブスに **7a** が付着することで、ロスが出たため、entry 2 では収率が低下したと考えた。Entry 3 では、モレキュラーシーブスとテトラヒドロフラン (以下 THF と記す) を加え、脱水縮合反応を行った。その結果、entry 1 と同じ程度の収率であった。Entry 4-5 では、混合溶媒として DCB と DCE を使い、モレキュラーシーブスの有無に関わらず、収率は同じであることが分かった。しかし entry 1 と比べ、2 ステップの収率は向上した。そこで、単一の溶媒として、DCE, MeCN, DCB, *p*-cymene を用い、**6a** の脱水縮合反応を試みた。その結果、entry 6 と 7 では、反応時間が伸び、収率を大きく向上させることは出来なかった。一方、entry 8 では、DCB を共溶媒として用いると、entry 1 に比べ、収率は 12% 向上した。Entry 9 では収率が entry 1 と同じく、大きく向上させることは出来なかった。Entry 3, entry 6-8 では **6a** の濃度は同じであるが、収率が違うことから、脱水縮合反応の収率は共溶媒の種類と関係があることが分かった。検討した共溶媒のうち、DCB が最適な共溶媒であると言える。次に、脱水縮合反応の収率と **6a** の共溶媒に対する濃度との関連を調べるため、BF₃・OEt₂ の当量を 40 にして、DCB の量を変え (entry 10-13), **6a** の脱水縮合反応を試みた。その結果、BF₃・OEt₂ が 40 当量で、**6a** の濃度が 0.38 M の場合、収率は 54% まで向上させることが出来た。しかし、**6a** の濃度が 0.10 M, 0.07 M および 0.60 M の場合は副生成物 **c** と **d** が多く生成したため、収率を向上させることが出来なかった。Entry 14 では、反応温度を 180°C に変え、BF₃・OEt₂ を 40 当量、**6a** の濃度を 0.38 M で反応させ、entry 13 と同程度の収率で **8a** を得た。Entry 15 では、BF₃・OEt₂ の当量を 60, **6a** の濃度を 0.38 M で反応させ、収率が entry 13 とほぼ同程度で **8a** を得た。以上の検討により、共溶媒の種類は脱水縮合反応の収率に影響することおよび最適な共溶媒は DCB であることが分かった。共溶媒が DCB の場合、脱水縮合反応の収率は反応温度や BF₃・OEt₂ の当量と関係がなく、**6a** の共溶媒に対する濃度に関係がある。すなわち、DCB を共溶媒とし、BF₃・OEt₂ を 40 当量、**6a** の濃度が 0.38 M の場合、脱水縮合反応の収率を向上させることが出来た。

6a から **7a** までの脱水縮合反応において、出来た沈殿を濾取後、濾液に対し分析を行い、副生成物は **a**, **b**, **c**, **d** であることが分かった。化合物 **6a** のアミド基のカルボニル炭素は BF₃・OEt₂ 由来の OEt₂ の求核攻撃を受けるという副反応がおこるため、本反応の収率が低いと考えられる。Entry 1-7 では、副生成物の収率がほぼ同じ程度であるが、主生成物の収率が異なる原因として、**6a** から **7a** までの脱水縮合反応で出来た沈殿の純度と関係があると考えられる。この沈殿は難溶性の化合物であるため、精製せず、混合のまま次の反応に用いた。Entry 8, 10-15 では、共溶媒 DCB を用いることで、**6a** から **7a** までの脱水縮合反応

で出来た沈殿を TLC 上で確認したところ、単一スポットであった。Entry 13–15 では、副生成物が比較的に少ないため、2 ステップで良い収率を得たと考える。

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の部分により副反応が起こったのではないかと推測し、環状エーテルは副反応が起こりにくいと考え、ルイス酸である三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体（以下 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ と記す）を用いて、**6a** の脱水縮合反応を試みた (Table 2-5)。

Table 2-5. Study on the condition of condensation of **6a**.



Entry	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)			
				8a	a	b	c
0	PPA ^a	130	1	33	-	-	-
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (20)	140	2	28	4	1	26
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (40)	140	1	43	2	2	18
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (60)	140	1	41	4	4	17
4 ^b	$\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (40)	140	1.5	45	2	2	17

^a PPA was used with 19 g. ^b DCB was used with 1.3 mL.

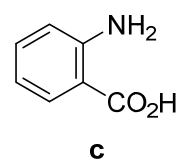
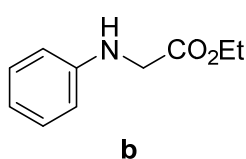
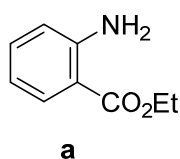
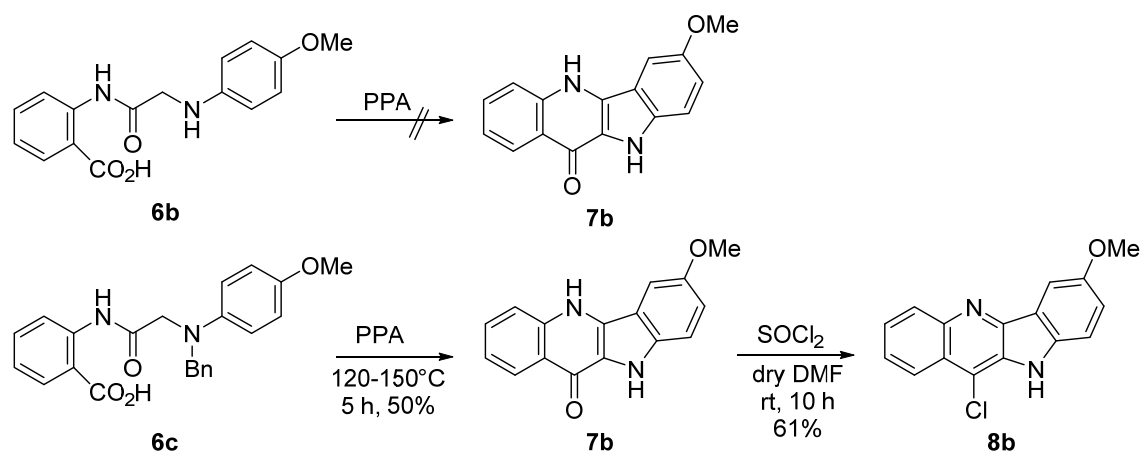


Table 2-5 では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ の当量および Table 2-4 で見出した最適な濃度の DCB の存在条件下、**6a** の脱水縮合反応について検討した。化合物 **a**, **b**, **c** は **6a** から **7a** までの脱水縮合反応段階の副生成物である。Entry 1–3 では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ の当量について検討した結果、20 当量の場合、副生成物として anthranilic acid が 26% と多く得られたため、収率が低くなったことが分かった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ が 40 あるいは 60 当量の場合、収率が 43% と 41% であった。Entry 4 では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ と DCB (**6a** の濃度は 0.38 M) を用いた場合、entry 2, 3 と比べ、収率を向上させることが出来ず、同程度の収率で得た。

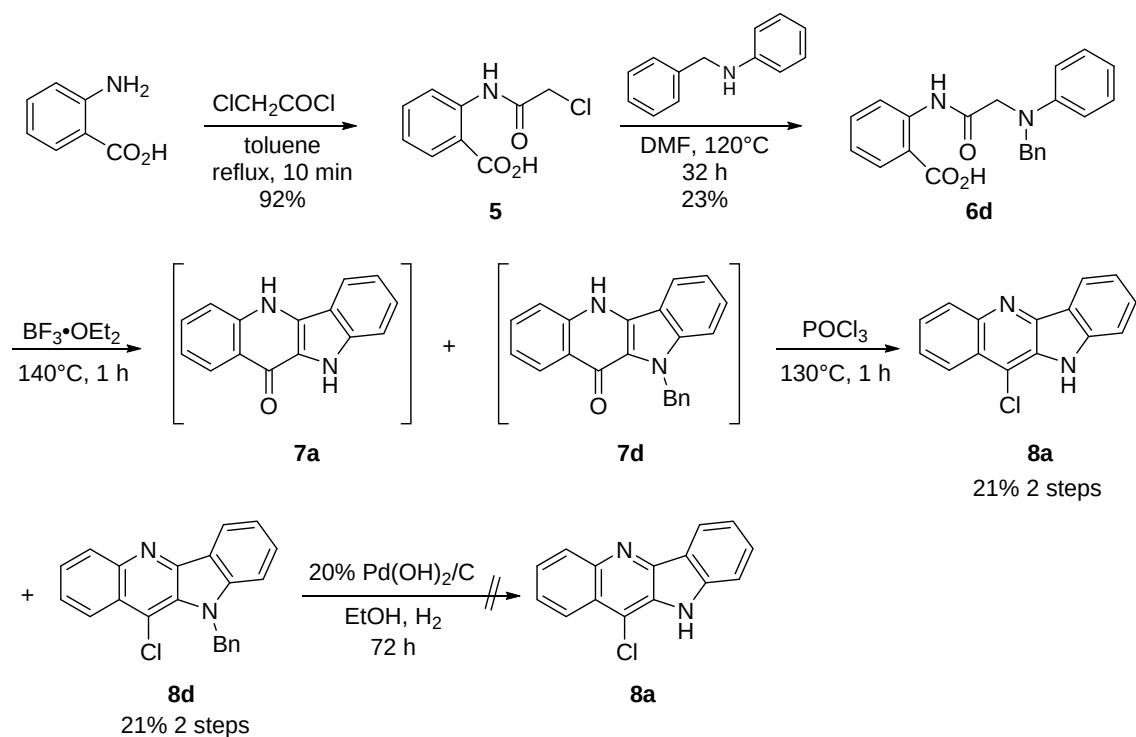
当研究室では、2- $\{[N(4\text{-methoxyphenyl})\text{amino}]\text{acetamido}\}$ benzoic acid (**6b**) について、

PPA を用いる脱水縮合反応を行った時、単離不可能の水溶性のものを得たのみで、7-methoxy-5,10-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-one (**7b**) を得ることが出来なかったと報告されている³¹⁾。そこで、anthranilic acid 部位の窒素原子をベンジル基および anisidine 部位の窒素原子をアセチル基、ベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基で保護した基質を PPA により脱水縮合反応をさせたところ、anisidine 部位の窒素原子をベンジル基で保護した 2- $\{[N$ -benzyl-*N*-(4-methoxyphenyl)amino]acetamido $\}$ benzoic acid (**6c**) だけが、**8b** を得ることが出来、**6c** から **8b** までの収率は 30%であったことが報告されている³¹⁾ (Scheme2-2)。



Scheme 2-2. Synthesis of **8b**.

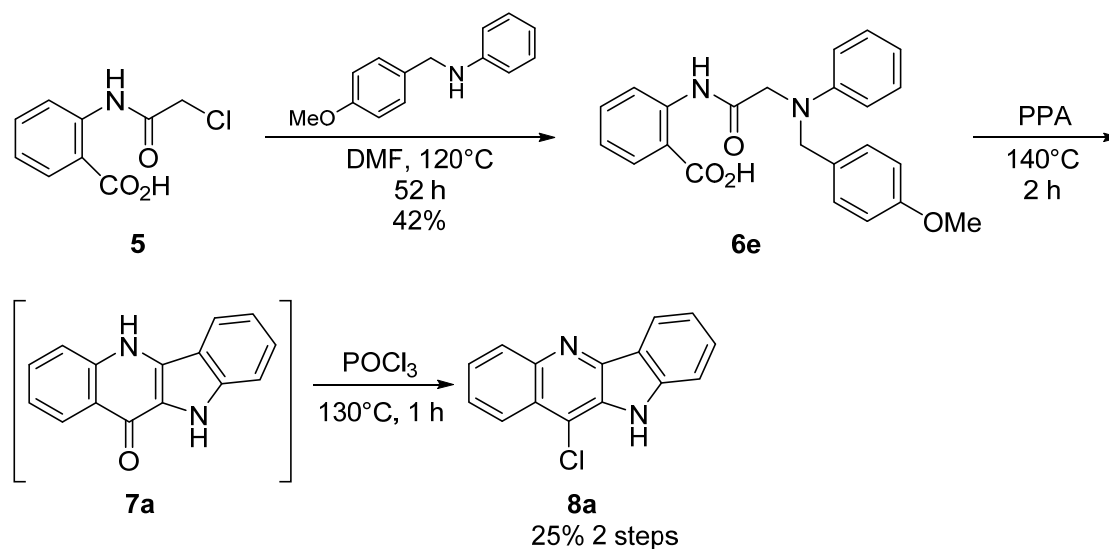
そこで、化合物 **6a** の aniline 部位の窒素原子をベンジル基で保護した化合物 (**6d**) を用いることで、収率の向上を期待し、脱水試薬として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、**6d** の脱水縮合反応を試みた (Scheme2-3)。



Scheme 2-3. Synthesis of **8a**.

6a の合成方法と同じく、anthranilic acid を出発原料とし、chloroacetyl chloride と toluene 中で還流することにより高い収率で 2-[(2-chloroacetyl)amino]benzoic acid (**5**) を得た。**5** を *N*-phenylbenzyl amine と DMF 中で加熱することにより **6d** を得た。**6d** をルイス酸である $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の存在下 1 時間還流し、脱水縮合反応により分離不可能な **7a** と **7d** の混合物を得、 POCl_3 と反応させ **8a** と **8d** の混合物を得た。**8a** と **8d** は単離することが困難であるため、混合物のまま、接触還元反応により脱ベンジル基反応を行ったところ、化合物 **8a** を得ることが出来なかったため、この方法を断念した。**8a** が接触還元反応によりクロロ基まで還元されたと考えた。

そこで、化合物 **6a** の anisidine 部位の窒素原子に 4-メトキシベンジル基を導入することで、化合物 **6e** は結晶化しやすくなり、**6e** の収率が向上できると考え、脱水試薬として PPA を用い、**6e** の脱水縮合反応を試みた (Scheme2-4)。



Scheme 2-4. Synthesis of **8a**.

5 を *N*-(4-methoxybenzyl)aniline と DMF 中で加熱することにより **6e** を得た。**6e** から PPA を用いる脱水縮合反応により、**7a** を得た。**7a** を POCl₃ 中で還流することにより **8a** を得た。**6e** から **8a** までの収率は 25%であった。以上の結果より、脱水縮合反応の出発原料を変えたが、収率を改善出来なかった。

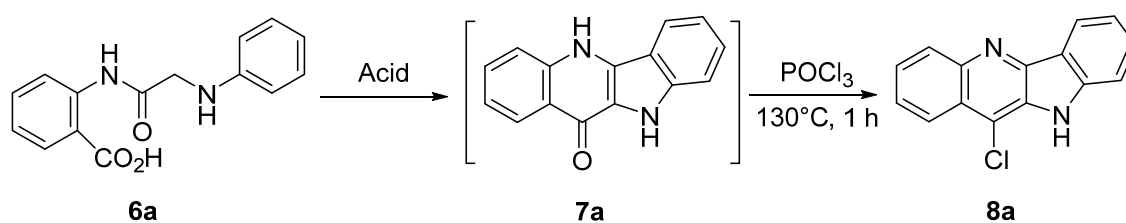
以上、酸の種類、BF₃・OEt₂ の当量、反応時間、共溶媒の種類、基質の種類などについて **6a** (**6d**, **6e**) から **8a** まで 2 ステップについて検討した結果、BF₃・OEt₂ を用いた脱水縮合反応において、反応時間を問わず、BF₃・OEt₂ の当量が脱水縮合反応に影響し、当量が 40 あるいは 60 の場合が最適であることが分かった。BF₃・OEt₂ と共溶媒を用いた脱水縮合反応において、共溶媒として DCB が最適で、BF₃・OEt₂ を用いる方法に比べ (34% 2 steps), 2 ステップの収率が 54%まで向上したことが分かった。BF₃・THF を用いた脱水縮合反応において、BF₃・OEt₂ と共溶媒 DCB を用いた方法に比べ、2 ステップの収率が向上することが出来ず、BF₃・OEt₂ (34% 2 steps) を用いる方法に比べ、2 ステップの収率が向上することが出来た。

そこで、PPA, BF₃・OEt₂ のみおよび BF₃・OEt₂ と共溶媒 DCB を用い、**6a** の脱水縮合反応から **8a** までの 2 ステップの大量合成 (Table 2-6) を行った。

6a を 3 g, PPA を用いた場合、**6a** から **8a** までの 2 ステップの収率は 43%で得ることが出来た。**6a** を 10 g, BF₃・OEt₂ を用いた場合、**6a** から **8a** までの 2 ステップの収率は 32%で得ることが出来た。同じく、**6a** を 8 g, BF₃・OEt₂ と最適な濃度の DCB を用いた場合、**6a** から **8a** までの 2 ステップの収率は 53%で得ることが出来た。このことから、**6a** の脱水縮合反応において、BF₃・OEt₂ は粘性が低く、秤量、反応後の処理が簡便などの利点で、また、BF₃・OEt₂ と共溶媒 DCB を用いると、PPA (43% 2 steps) を用いる方法より、**6a** から

8a までの 2 ステップの収率が 53%まで向上出来、実用性が高く、大量供与にも耐えうると考える。

Table 2-6. Study on the large-scale for condensation of **6a**.



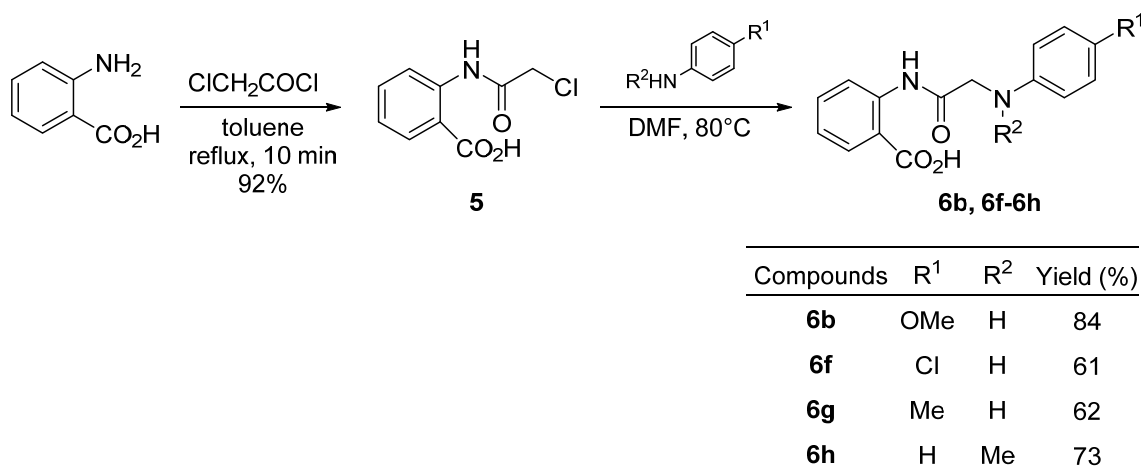
Entry	6a	Acid (eq)	Time (h)	Yield (%) of 8a
0 ^a	3 g	PPA	2	43
1	10 g	BF ₃ •OEt ₂ (40)	1	32
2 ^b	8 g	BF ₃ •OEt ₂ (40)	1	53

^a PPA was used with 100 g. ^b DCB was used with 74 mL.

第2節 2-[2-(Phenylamino)acetamido]benzoic acid 類縁体の脱水

縮合反応の検討

前節で, **6a** の脱縮合反応について検討し, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみを用いる方法または $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒として DCB を用いる方法を見出した。今節では, PPA, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみまたは共溶媒として DCB を加える方法で, **6a** の類縁体である **6b**³¹⁾, **6f**³²⁾, **6g**³³⁾ と **6h**⁹⁾ の脱水縮合反応について検討した。**6b**, **6f**, **6g** と **6h** の合成方法は Scheme 2-5 に示す。

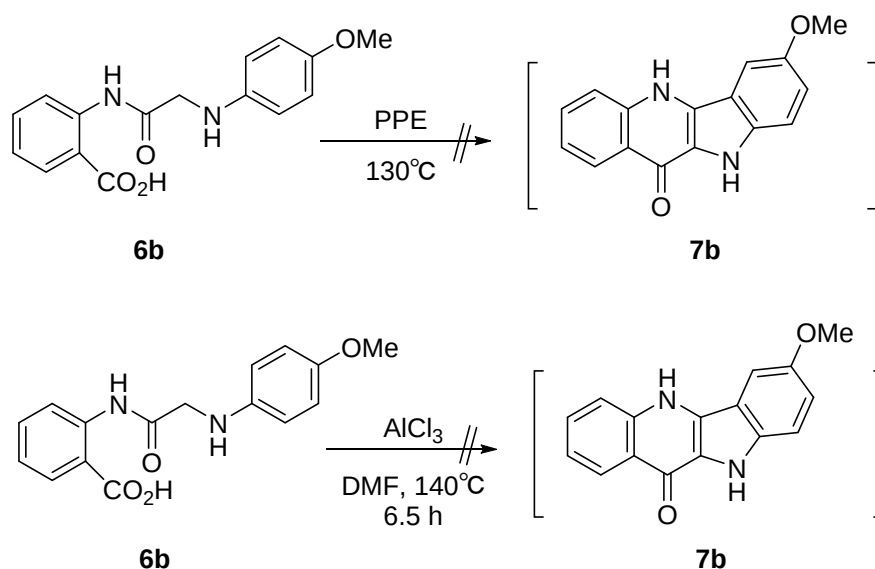


Scheme 2-5. Synthesis of **6b** and **6f**–**6h**.

Anthranilic acid を出発原料とし, chloroacetyl chloride と toluene 中で還流することにより高い収率で **5** を得た。**5** を対応するアニリンと DMF 中で加熱することにより **6b**, 2-{2-[(4-chlorophenyl)amino]acetamido}benzoic acid (**6f**), 2-{2-[(4-methylphenyl)amino]acetamido}benzoic acid (**6g**) および 2-{[2-(methylphenylamino)acetyl]amino}benzoic acid (**6h**) を得た。

第 1 項 2-[[N-(4-Methoxyphenyl)amino]acetamido]benzoic acid (**6b**) の脱水縮合反応の検討

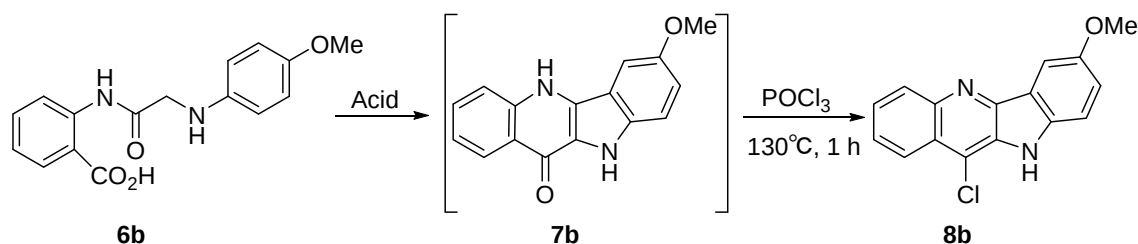
前節に述べた，**7b** の合成において，従来の PPA による合成法では，単離不可能な水溶性のものを得たのみで，**7b** を合成することが出来ないと報告されている²⁶⁾。そこで，当研究室の姫井は脱水作用を持つポリリン酸エステル（以下 PPE と略す）および触媒としてよく使われる AlCl_3 を用い，脱水縮合反応を試みた (Scheme 2-6)。その結果，PPE を用いた場合，構造不明の副生成物が多く生成し，**7b** を確認することが出来なかった。 AlCl_3 を用いた場合，反応が進行せず，**7b** を得ることが出来なかった。



Scheme 2-6. Synthesis of compound **7b** with PPE or AlCl_3 .

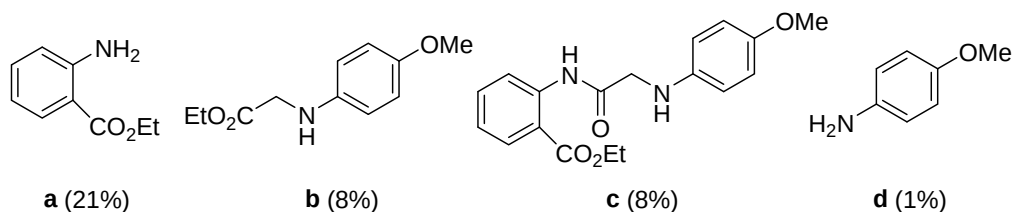
近年，Paulo らにより，**6b** を PPA により脱水縮合反応させることで，**7b** を 23% の収率で得ることが報告されている³⁴⁾。それを検証するため，**6b** の PPA を用いる脱水縮合反応を試みた。また，前節で見出した $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみまたは最適な共溶媒として DCB を加える方法を用い，**6b** の脱水縮合反応について，検討した (Table 2-7)。

Table 2-7. Study on the condition of condensation of **6b**.



Entry	6b (mmol)	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 8b
1 ^a	6.7	PPA	130	4	4
2	20	BF ₃ •OEt ₂ (40)	140	3	17
3 ^b	2	BF ₃ •OEt ₂ (40)	140	3	23

^a PPA was used with 5 g. ^b DCB was used with 5 mL.

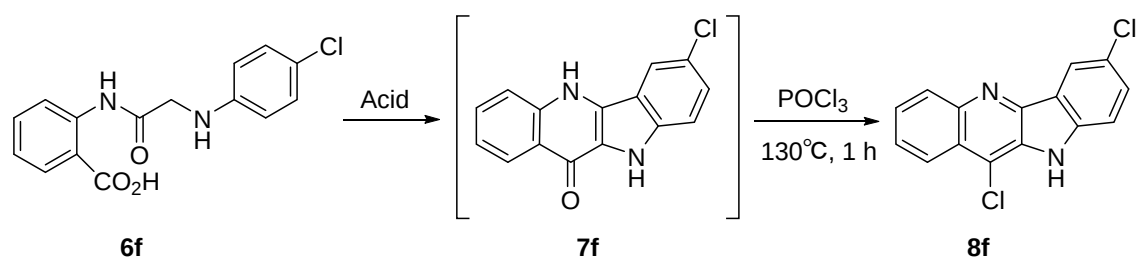


その結果, PPA を用いた場合, **6b** から **8b** までの収率は 4%であった。また BF₃•OEt₂ を用いた場合, 収率は 17%であった。BF₃•OEt₂ と共溶媒として DCB を用いた場合, 収率は 23%であった。BF₃•OEt₂ と共溶媒として DCB を用いる脱水縮合反応において, 副生成物として **a**, **b**³⁵⁾, **c**, **d**³⁶⁾ が生成した。収率が低い理由として, 化合物 **6b** のアミド基のカルボニル炭素は BF₃•OEt₂ 由来の OEt₂ の求核攻撃を受け, 副生成物が生成したためだと推測される。以上の結果より, **6b** の脱水縮合反応において, BF₃•OEt₂ と共溶媒として DCB を用いる方法は低収率であるが, PPA を用いる方法に比べ, 高い収率で **8b** を得ることが出来た。

第 2 項 2-{2-[(4-Chlorophenyl)amino]acetamido}benzoic acid (**6f**) の脱水縮合反応の検討

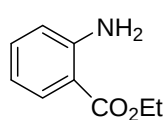
同様に, PPA, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみまたは共溶媒として最適な濃度 (0.38 M) の DCB と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い, **6f** の脱水縮合反応を行った (Table 2-8)。

Table 2-8. Study on the condition of condensation of **6f**.

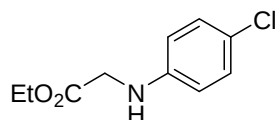


Entry	6f (mmol)	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 8f
1 ^a	9.8	PPA	130	8.5	45
2	3.3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	3	17
3 ^b	2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	3	7

^a PPA was used with 100 g. ^b DCB was used with 5 mL.



a (63%)



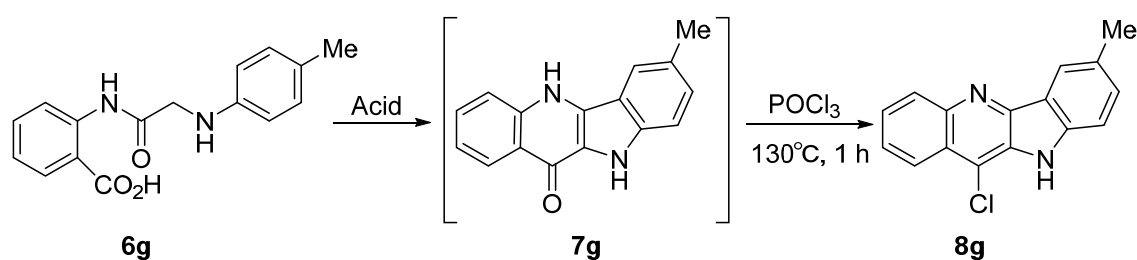
b (31%)

その結果, PPA を用いた場合, 反応時間が伸びたが, **6f** から **8f** までの収率は 45%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合, 収率は 17%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒として DCB を用いた場合, 収率は 7%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いる脱水縮合反応において, 副生成物として **a**, **b**³⁵⁾ が多く生成した。 **6f** から **8f** までの収率が低い理由として, 7 位のクロロ基の誘起効果による電子吸引性のため, 電子密度が低下したベンゼン環により, **6f** のアミド基のカルボニル炭素への求核攻撃が阻害されるため, 反応性が低くなり, 環化反応が不利になると推測される。一方, 化合物 **6f** のアミド基のカルボニル炭素は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の求核攻撃を受けやすくなり, 副生成物が多く生成すると考えられる。

第 3 項 2-{2-[(4-Methoxyphenyl)amino]acetamido}benzoic acid (**6g**) の脱水縮合反応の検討

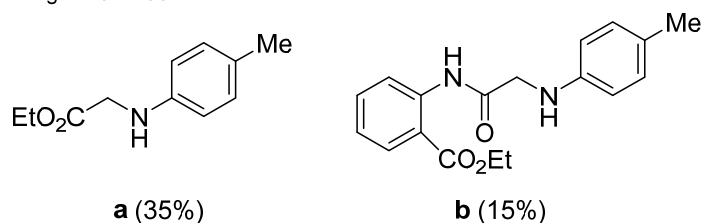
同様に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみまたは共溶媒として最適な濃度 (0.38 M) の DCB と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、**6g**の脱水縮合反応を行った (Table 2-9)。

Table 2-9. Study on the condition of condensation of **6g**.



Entry	6g (mmol)	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 8g
1 ^a	0.5	PPA	130	1	40
2	9.8	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	3	34
3 ^b	0.5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	3	40

^a PPA was used with 5 g. ^b DCB was used with 1.3 mL.

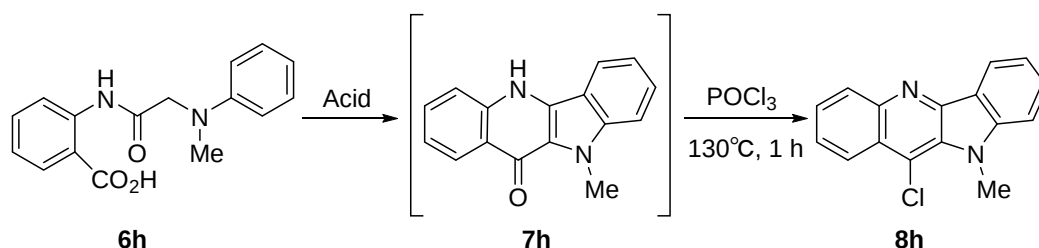


その結果、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみを用いた場合、**6g**から**8g**までの2ステップの収率は34%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒としてDCBを用いた場合、収率は40%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒としてDCBを用いる脱水縮合反応において、副生成物として**a**³⁵⁾、**b**を多く生成した。**6g**から**7g**までの脱水縮合反応において、化合物**6g**のアミド基のカルボニル炭素は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の求核攻撃を受け、副生成物が多く生成したと考えられる。共溶媒としてDCBを用いる方法により、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみを用いる方法に比べ、収率を改善することが出来た。

第 4 項 2-[[2-(Methylphenylamino)acetyl]amino]benzoic acid (6h) の脱水縮合反応の検討

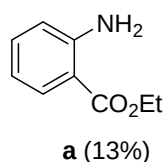
同様に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみまたは共溶媒として最適な濃度 (0.38 M) の DCB と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、**6h** の脱水縮合反応を行った (Table 2-10)。

Table 2-10. Study on the condition of condensation of **6h**.



Entry	6h (mmol)	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 8h
1 ^a	0.5	PPA	130	1	56
2	7	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	3	56
3 ^b	0.5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	1	74

^a PPA was used with 5 g. ^b DCB was used with 1.3 mL.

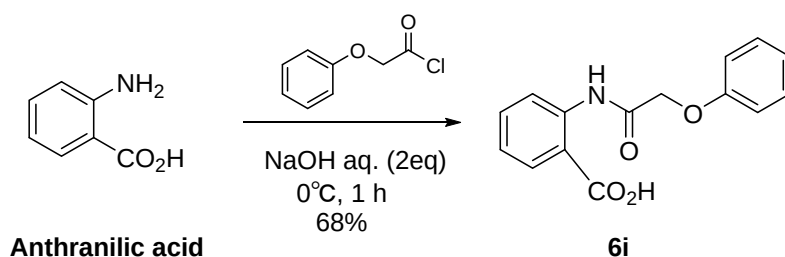


その結果、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合、**8h**までの2ステップの収率は56%であった。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒としてDCBを用いた場合、収率は74%であった。DCBと $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる脱水縮合反応において、副生成物として13%の収率で**a**が生成した。**6h**から**7h**までの反応において、**6h**のアミド基のカルボニル炭素は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の求核攻撃を受けるといふ副反応が起こると推測される。**6h**の脱水縮合反応は**6b**, **6f**, **6g**の脱水縮合反応に比べて収率が良い理由として、窒素と結合しているメチル基が電子供与することで、**6h**のアミド基のカルボニル炭素が $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 由来の OEt_2 の求核攻撃を受けにくくなり、副生成物が生成しにくいと考えられる。また、メチル基の電子供与性の影響で電子密度が増加した窒素原子がベンゼン環の共役効果により、脱水縮合反応を促進し、反応性がかなり高くなり、環化反応が有利になると考えた。

第 3 節 2-[(2-Phenoxyacetyl)amino]benzoic acid (**6i**) の脱水縮合

反応の検討

前節では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた 11-chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline 類縁体の合成について検討した。今節では、anthranilic acid を出発原料とし、NaOH 水溶液中 phenoxyacetyl chloride と反応させ、68%の収率で 2-[(2-phenoxyacetyl)amino]benzoic acid (**6i**)³⁷⁾ を合成した (Scheme 2-7)。



Scheme 2-7. Synthesis of compound **6i**.

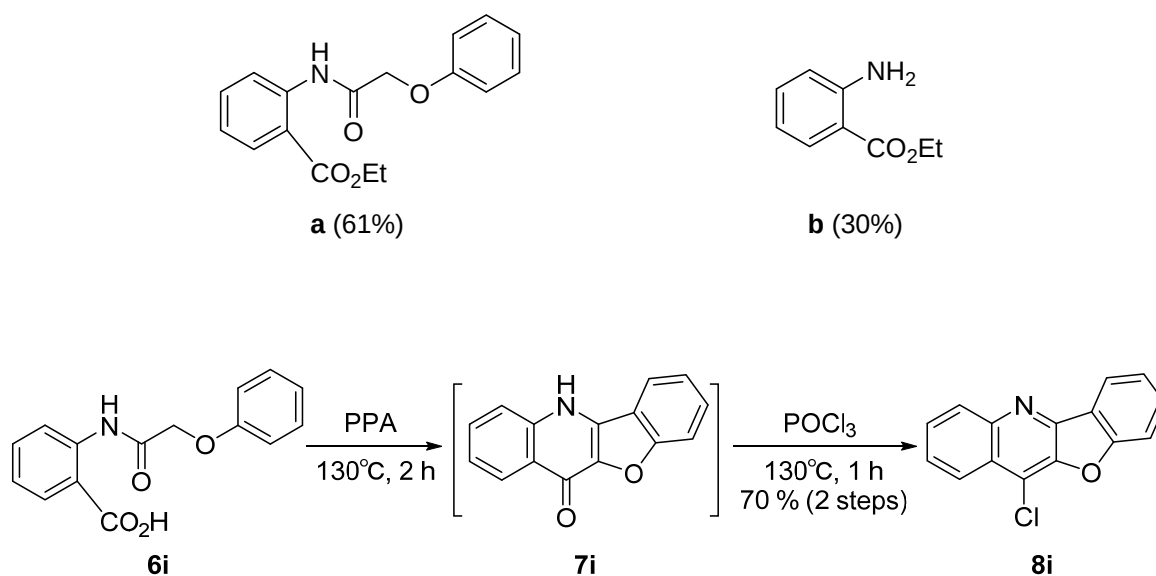
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみおよび共溶媒として最適な濃度 (0.38 M) の DCB と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、**6i** の脱水縮合反応を試みた (Table 2-11)。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合、**6i** の脱水縮合反応により benzofuro[3,2-*b*]quinolin-11(5*H*)-one (**7i**) を得ることが出来ず、**6i** のカルボキシ基のエチルエステル体 ethyl 2-(2-phenoxyacetamido)benzoate (**a**) を多く得た。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いた場合、15 時間で反応が進行し、9% の低収率で **7i** を得、同時に 61% の収率で **a** 得た。**6i** の脱水縮合反応の収率が低い理由として、**6i** の酸素原子は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のホウ素原子との結合が強いため、反応が進行しにくいと推察した。

Table 2-11. Study on the condition of condensation of **6i**.

Reaction scheme: **6i** (2-(benzyloxycarbonylamino)benzoic acid) reacts with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to form **7i** (11-chlorobenzofuro[3,2-*b*]quinoline).

Entry	6i (mmol)	Acid (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 7i
1	0.5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	1	0
2 ^a	0.5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (40)	140	15	9

^a DCB was used with 1.3 mL.



Scheme 2-8. Synthesis of compound **8i**.

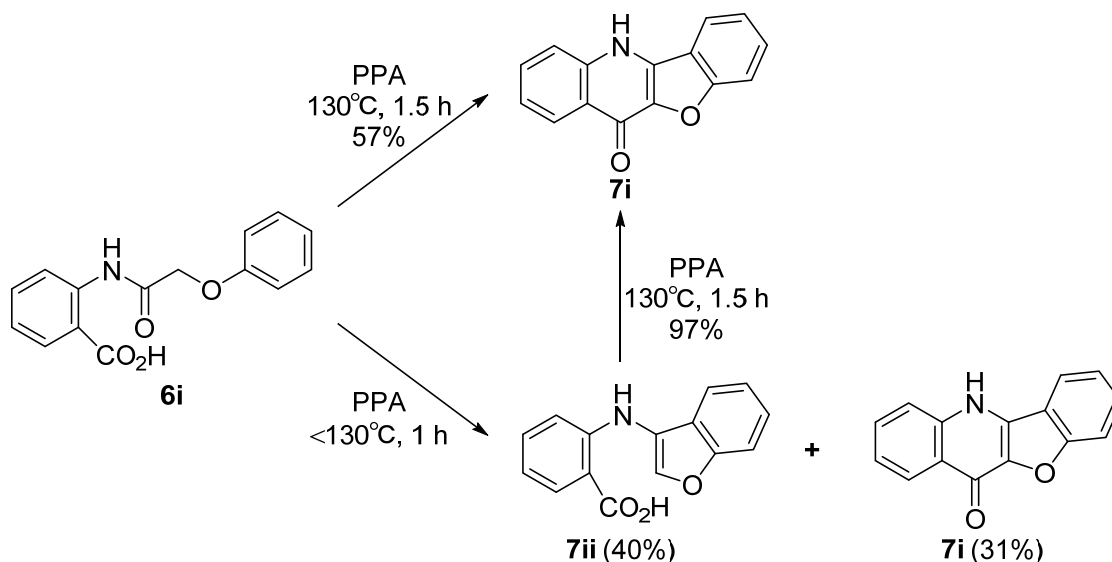
そこで, PPA を用い, **6i** の脱水縮合反応を試み, **7i** を合成することが出来た (Scheme 2-8)。**7i** を POCl_3 と反応させ, 11-chlorobenzofuro[3,2-*b*]quinoline (**8i**)³⁸⁾ を得た。

以上のことから, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いると, **6i** の脱水縮合反応が進行しにくいこと, PPA を用いると, **6i** の脱水縮合反応が進行し, 良い収率で **8i** を合成することが出来るという結論となった。

第 4 節 2-[2-(Phenylamino)acetamido]benzoic acid (6a) および

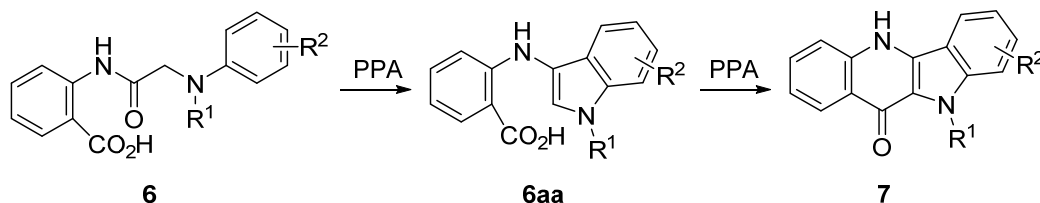
類縁体の脱水縮合反応経路の考察

Sunder ら³⁹⁾ は, **6i** と PPA を用い, 1.5 時間 130°C で加熱し, 脱水縮合反応させることで, **7i** を 57% の収率で得ている。一方で, 本反応を 1 時間, 130°C 未満で加熱することにより, **7i** (31% 収率) とともに, 2-(benzofuran-3-ylamino)benzoic acid (**7ii**) を 40% の収率で得ている。さらに, ここで得られた **7ii** を PPA により, 再び脱水縮合反応させることで, **7i** を 97% の収率で得ている (Scheme 2-9)。すなわち, **7ii** は **6i** から **7i** までの鍵中間体であること, および **7ii** までの収率は, **6i** から **7i** までの反応収率に大きく影響している段階であると言える。



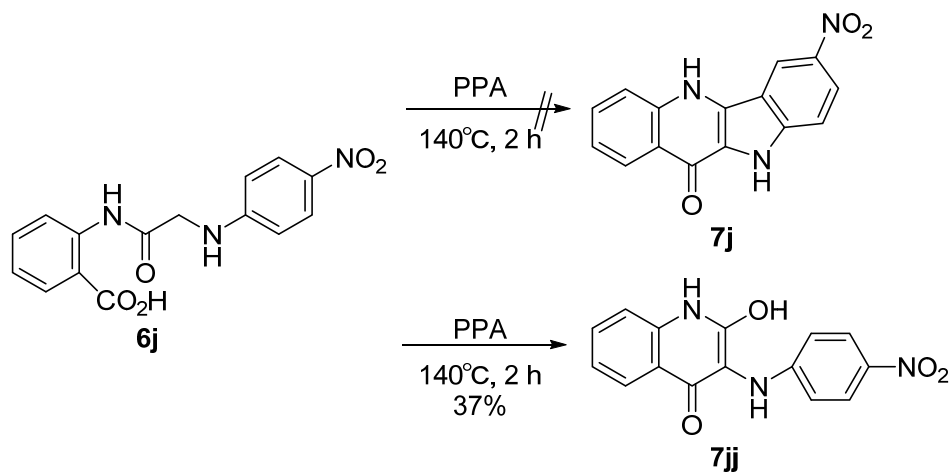
Scheme 2-9. Reaction route of **6i**.

以上の知見に基づき, **6** から **7** までの脱水縮合の生成経路は **6i** と同様と考えた (Scheme 2-10)。



Scheme 2-10. Reaction route of **6**.

一方, Lavrado⁴⁰⁾らは, PPA を用いた, 2-{2-[(4-nitrophenyl)amino]acetylamino}benzoic acid (**6j**) の脱水縮合反応により, 7-nitro-5,10-dihydro-11*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-one (**7j**) ではなく, 2-hydroxy-3-[(4-nitrophenyl)amino]quinolin-4(1*H*)-one (**7jj**) を得たという報告をしている (Scheme 2-11)。



Scheme 2-11. Reaction of **6j** using PPA.

これは、ニトロ基の強い電子吸引性の影響で電子密度が低下したベンゼン環により、アミド基のカルボニル炭素原子への求核攻撃が阻害されたため、脱水反応は別経路であるキノロン誘導体 (**7jj**) の生成が優先して起こったと考えられる。

第 3 章 Indoloquinoline 類縁体の合成

第 1 節 11-Aminophenylindoloquinoline 類縁体の合成

前章で酸を用いて, anthranilic acid 誘導体 **6a** の脱水縮合反応について検討した。その結果, 11-chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**) の合成において, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いる実用性の高い方法を見出した。今章では **8a** と種々のアニリン誘導体を反応させ, インドロキノリン類縁体を合成した。

インドロキノリン環は DNA へのインターカレーション作用により抗 MRSA 活性に影響していると考え, インドロキノリン環を基本骨格とすることにした。化合物 **1** の類縁体の抗 MRSA 活性の結果により, フェニルアミノ部位の置換基の大きさ, 種類および位置は抗 MRSA 活性に影響しているのではないかと考えた。Hansch らの定量的構造活性相関の考えに基づき, メトキシ基とヒドロキシ基を含む, 代表的な置換基を選び, インドロキノリン環 11 位のフェニルアミノ部位の置換基の種類, 位置を変換および 11 位の窒素原子にメチル基を導入した類縁体を設計した (Figure 3-1)。

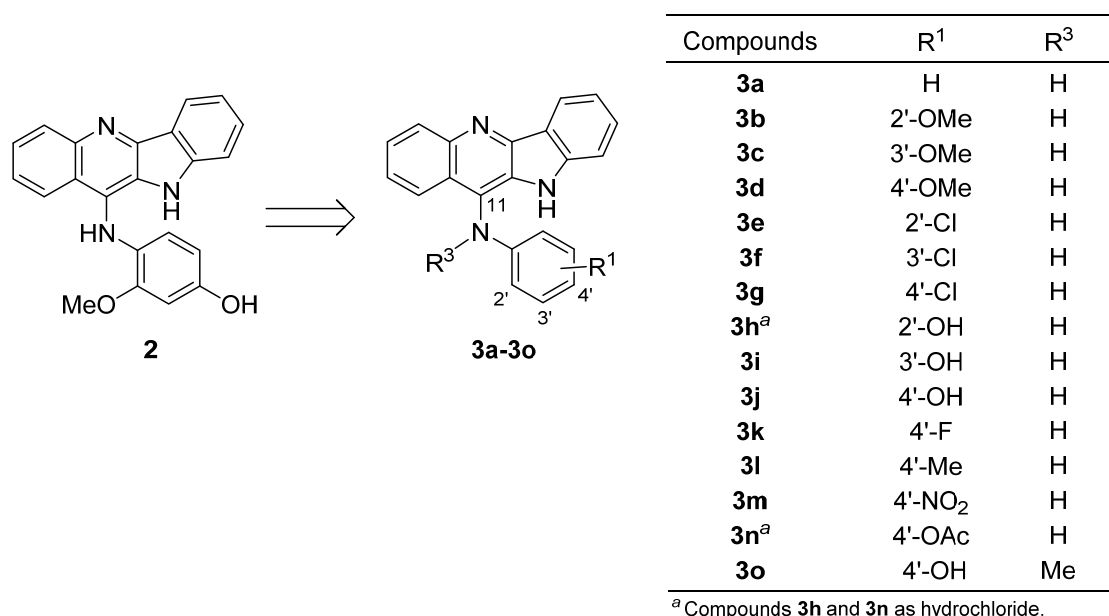
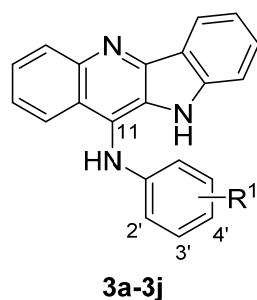


Figure 3-1. Structures of compounds **3a**–**3o**.

第 1 項 11 位に phenylamino 基, methoxyphenylamino 基, chloro-phenylamino 基および hydroxyphenylamino 基を有する indoloquinoline 類縁体の合成

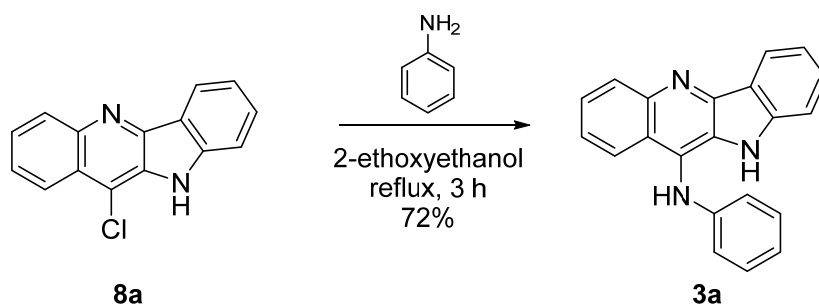
化合物 **1** の類縁体の抗 MRSA 活性の結果により, 置換基の大きさ, 種類および位置は抗 MRSA 活性に影響していることが分かった。特に, 2' 位のメトキシ基および 4' 位のヒドロキシ基は抗 MRSA 活性に対し大きく影響しているのではないかと考えた。そこで, **2** をシード化合物として, インドロキノリン環 11 位のフェニルアミノ部位が抗 MRSA 活性に影響するかを検討するため, 11 位フェニルアミノ部位の置換基の有無, 置換基の種類 (ヒドロキシ基, メトキシ基, クロロ基), 位置 (2', 3', 4') を変換した類縁体を設計 (Figure 3-2) および合成した。



Compounds	R ¹
3a	H
3b	2'-OMe
3c	3'-OMe
3d	4'-OMe
3e	2'-Cl
3f	3'-Cl
3g	4'-Cl
3h^a	2'-OH
3i	3'-OH
3j	4'-OH

^a Compound **3h** as hydrochloride.

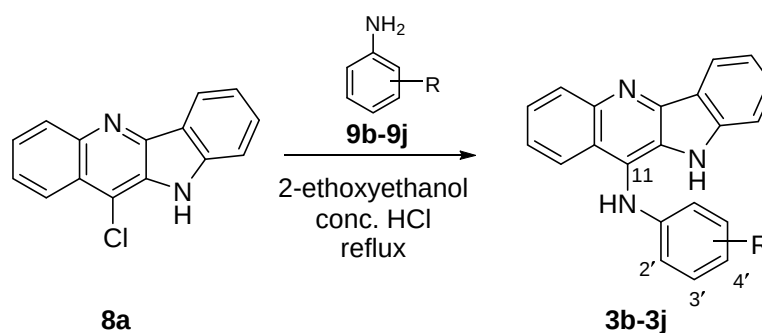
Figure 3-2. Structures of compounds **3a–3j**.



Scheme 3-1. Synthesis of compound **3a**.

2-Ethoxyethanol を溶媒として，**8a** を aniline と加熱還流することにより，黄色結晶 **3a** を収率 72%で得た (Scheme 3-1)。

Table 3-1. Time of reaction and yields of **3b–3j**.



Compounds	R	Time (h)	Yield (%)
3b	2'-OMe	3	57
3c	3'-OMe	2	64
3d	4'-OMe	3	79
3e	2'-Cl	12	38
3f	3'-Cl	2	65
3g	4'-Cl	2	45
3h^a	2'-OH	2	57
3i	3'-OH	2	63
3j	4'-OH	2	58

^a Compound **3h** as hydrochloride.

8a を触媒である濃塩酸存在下, 2-ethoxyethanol 中で対応する aniline 誘導体と加熱還流することにより, 黄色結晶 **3b–3j** を得た。反応時間および収率は Table 3-1 で示した。**3h** については, 脱塩酸塩を試みたところ副生成物が多く出来, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定しても, 目的物のピークが観測されなかったことから, **3h** の脱塩酸塩は非常に不安定であると考え, 塩酸塩として黄色結晶 **3h** を得た。

第 2 項 11 位の phenylamino 部位の 4' 位に置換基を導入した indolo-quinoline 類縁体の合成

前項で合成された **3a–3j** の抗 MRSA 活性について, 元本学部国際共同創薬基盤センターの黒田准教授に測定を依頼した。その活性について詳細な検討は第 4 章で述べるが, その結果から, インドロキノリン環 11 位のフェニルアミノ部位の置換基の種類および位置は抗 MRSA 活性に対し大きく影響していること, また 4' 位は抗 MRSA に対して重要な位置であることが明らかになった。今項では, 4' 位に様々な置換基を導入した類縁体を設計 (Figure 3-3) および合成 (Table 3-2) した。

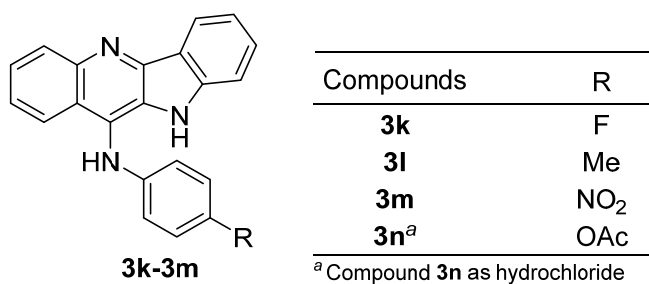
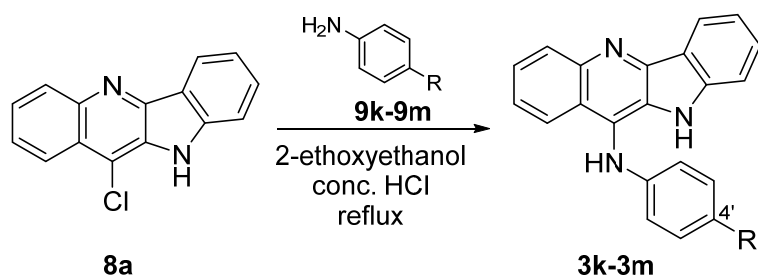


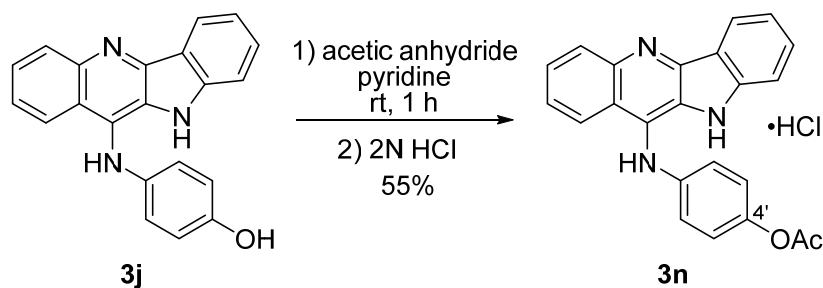
Figure 3-3. Structures of compounds **3k–3n**.

Table 3-2. Synthesis of **3k–3m**.



Compounds	R	Time (h)	Yield (%)
3k	F	2	67
3l	Me	1.5	42
3m	NO ₂	14	59

8a を触媒である濃塩酸存在下，2-ethoxyethanol 中で対応する *p*-aniline (**9k–9m**) と加熱還流することにより，黄色結晶 **3k–3m** を得，反応時間および収率は Table 3-2 で示した。なお，**3m** は既知化合物であり文献⁸⁾を参考に合成した。

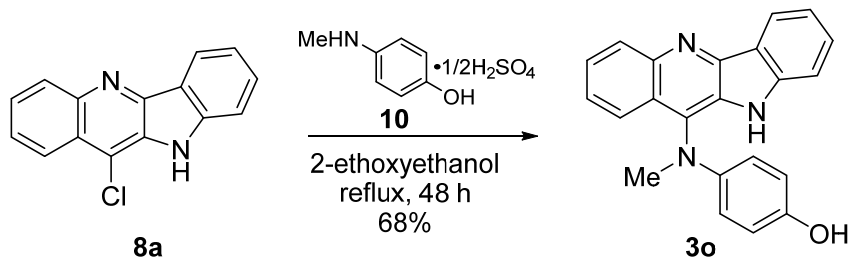


Scheme 3-2. Synthesis of compound **3n**.

さらに，**3j** をピリジン存在下，無水酢酸と室温で1時間攪拌し，ヒドロキシ基のアセチル化および塩酸で処理することにより，アセトキシ体 **3n** を塩酸塩として合成した (Scheme 3-2)。**3n** の塩酸塩は安定であることから，塩酸塩のままとした。

第3項 11位の窒素原子に methyl 基を導入した indoloquinoline 類縁体の合成

今項では、11 位のアミノ基が抗 MRSA 活性に影響するかを検討するため、11 位の窒素原子にメチル基を導入した化合物を設計および合成した (Scheme 3-3)。



Scheme 3-3. Synthesis of compound **3o**.

8a を 4-methylaminophenol sulfate (**10**) と 2-ethoxyethanol 中で 48 時間加熱還流し、黄色結晶 **3o** を収率 68% で得た。反応時間が長い理由として、4-methylaminophenol sulfate (**10**) のメチル基の立体障害であると考えた。

第 2 節 7 位に置換基を導入した indoloquinoline 類縁体の合成

第 1 章で述べたが、インドロキノリン環の電子密度が抗 MRSA 活性に影響するのではないかと考え、共鳴効果による電子供与基であるメトキシ基、誘起効果による電子供与基であるメチル基および共鳴効果による電子供与と誘起効果による電子吸引基であるクロロ基をインドロキノリン環上に導入することとした。また、合成の容易さを考え、置換基を導入する位置はインドロキノリン環の 7 位にすることとした。今節では、インドロキノリン環 7 位にメトキシ基、クロロ基およびメチル基を導入した類縁体を設計 (Figure 3-4) および合成した。

前節で合成された化合物の活性について詳細な検討は第 4 章で述べるが、その結果から、インドロキノリン環 11 位のフェニルアミノ部位に導入した置換基の位置および種類共に抗 MRSA 活性に影響していること、また、11 位の無置換のアミノ基は抗 MRSA 活性に大きく影響していることから、インドロキノリン環 11 位の置換基は 4'-hydroxyphenylamino 基に固定した。

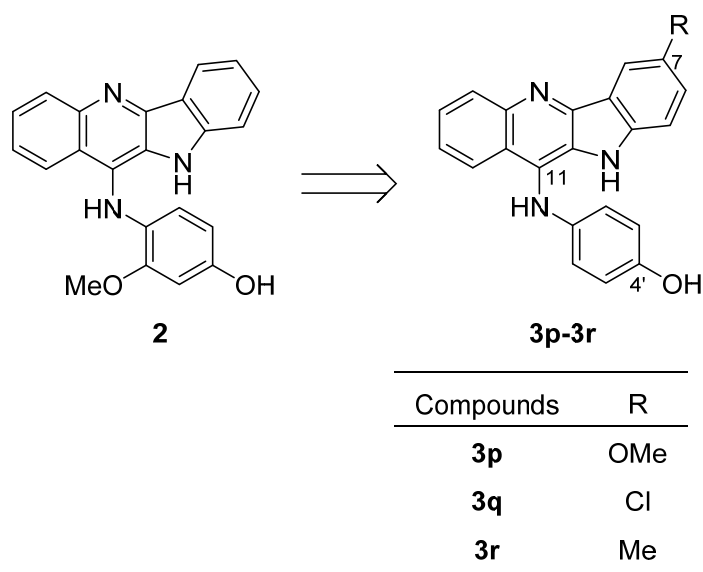
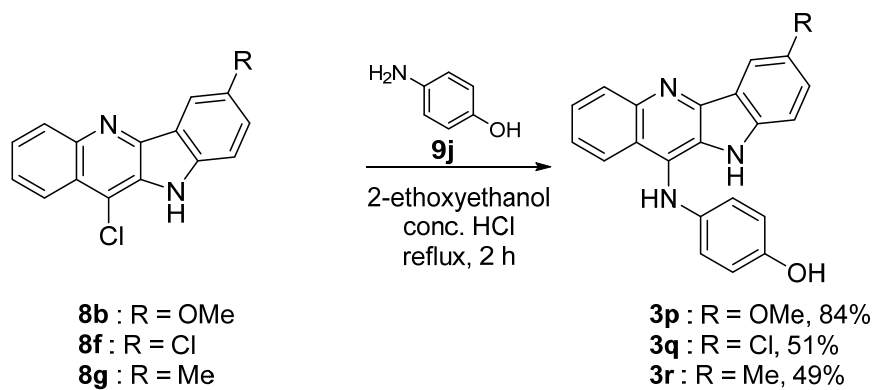


Figure 3-4. Structures of compounds 3p–3r.



Scheme 3-4. Synthesis of compounds **3p–3r**.

2-Ethoxyethanol を溶媒とし，触媒として濃塩酸の存在下，前章で合成された **8b**, **8f**, **8g** と 4-aminophenol (**9j**) を加熱還流することにより，黄色結晶 **3p-3r** を得た (Scheme 3-4)。

第3節 Indoloquinoline 環 10 位の窒素原子を変換した類縁体の合成

前節で述べた通り, インドロキノリン環 11 位の置換基は 4'-hydroxyphenylamino 基に固定した。今節では, インドロキノリン環, ベンゾフロキノリン環, インデノキノリン環が強いインターカレーション能を持つことで, 抗 MRSA 活性に影響するのではないかと考え, インドロキノリン環 10 位の窒素原子を変換し, NMe, O, CH₂, CHMe を導入した類縁体を設計し, 合成した (Figure 3-5)。

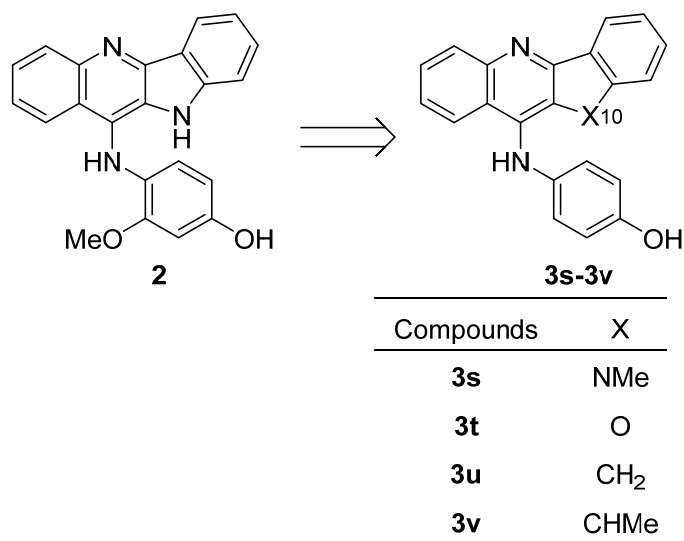
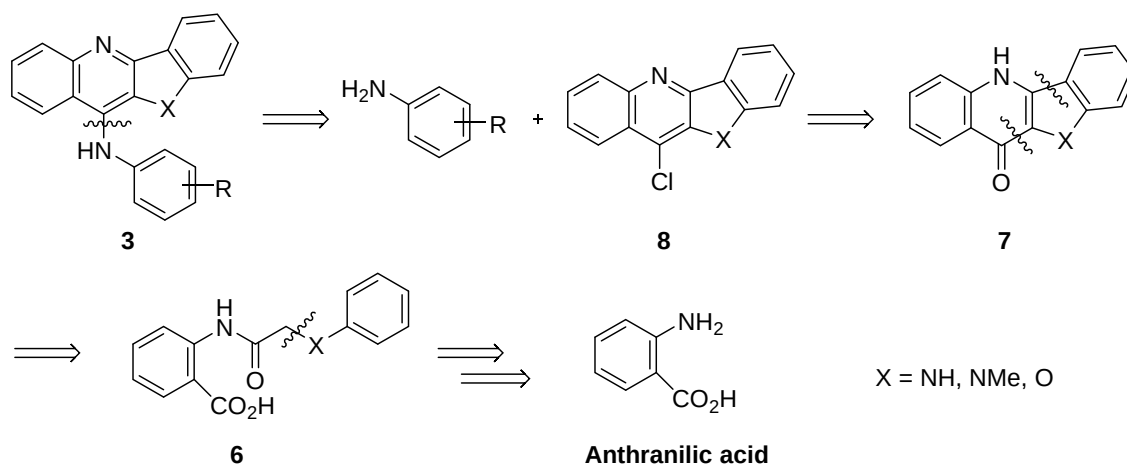
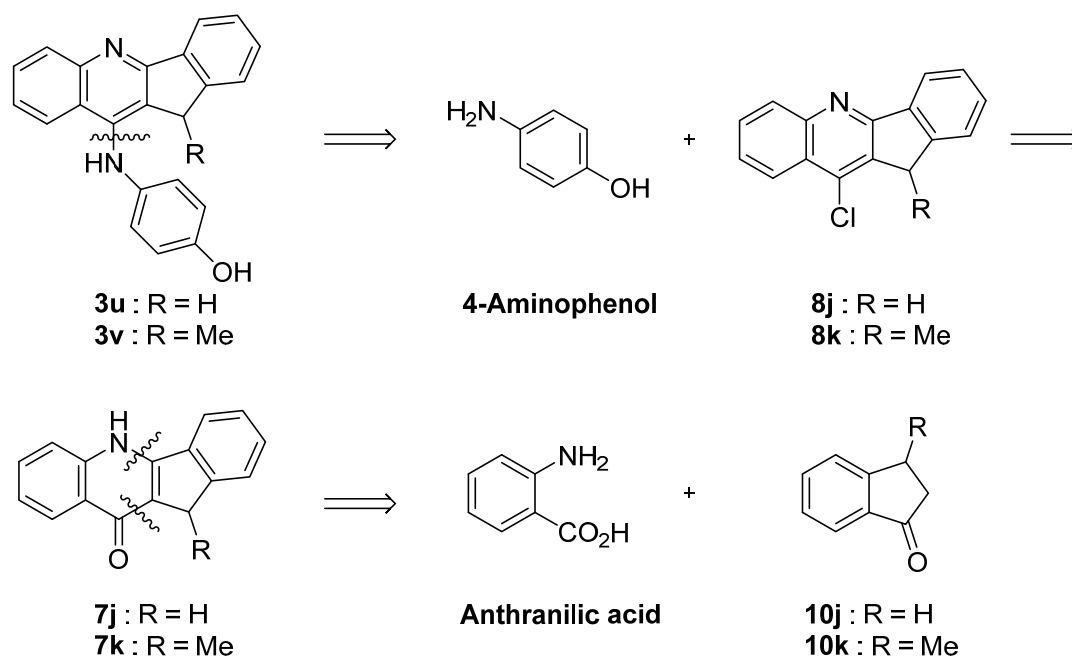


Figure 3-5. Structures of compounds 3s–3v.



Scheme 3-5. Retrosynthesis of compound 3.

前章で化合物 **3** (X = NH, NMe, O) の逆合成について述べたが, anthranilic acid を出発原料とし, 1 あるいは 2 工程で **6** を合成し, 酸を触媒として, 脱水縮合反応により **7** を合成した。POCl₃ と反応させ, クロロ体 **8** を得, 様々なアニリンと反応させ **3** を合成した (Scheme 3-5)。化合物 **6** の X 部位がヘテロ原子 N, O などである場合, 孤立電子対を持っていることで, ベンゼン環によりアミド基のカルボニル炭素への求核攻撃が促進され, **6** から **7** までの脱水縮合反応が起こりやすいと考えた。化合物 **6** の X 部位が CH₂ と CHMe 基の場合, ベンゼン環によりアミド基のカルボニル炭素への求核攻撃が困難と考え, 別の経路でデザインした (Scheme 3-6)。

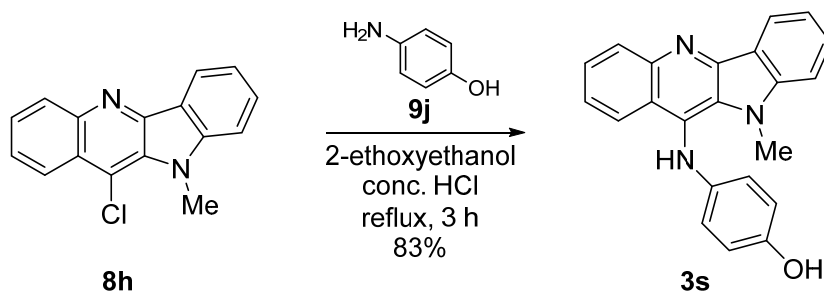


Scheme 3-6. Retrosynthesis of compounds **3u** and **3v**.

インデノキノリン環を有する化合物 (**3u** と **3v**) は 10-chloro-11*H*-indeno[1,2-*b*]-quinoline (**8j**)^{9), 41)} か 10-chloro-11-methyl-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline (**8k**)⁹⁾ と 4-amino-phenol と反応させ得ることが出来る。5,11-Dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-one (**7j**) あるいは 11-methyl-5,11-dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-one (**7k**) と POCl₃ を反応させ, 化合物 **8j** と **8k** を得ることが出来る。Anthranilic acid と 1-indanone (**10j**) あるいは 3-methyl-1-indanone (**10k**) と反応させ, 化合物 **7j** と **7k** を得ることが出来る。

第 1 項 10 位に methyl 基を導入した indoloquinoline 類縁体の合成

インドロキノリン環 10 位の窒素原子にメチル基を導入し，抗 MRSA 活性に及ぼす影響を検討するため，**3s** を設計および合成した (Scheme 3-7)。

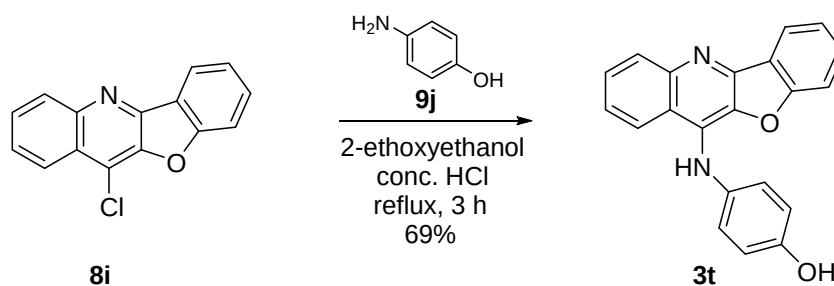


Scheme 3-7. Synthesis of compound **3s**.

2-Ethoxyethanol を溶媒として，触媒である濃塩酸の存在下，**8h** と 4-aminophenol を加熱還流下で 3 時間攪拌し，83%の収率で黄色結晶 **3s** を得た。

第 2 項 Benzofuroquinoline 環を有する類縁体の合成

インドロキノリン環 10 位の窒素原子を変換し、O を導入したベンゾフロキノリン環を持つ類縁体 **3t** を設計および合成した (Scheme 3-8)。

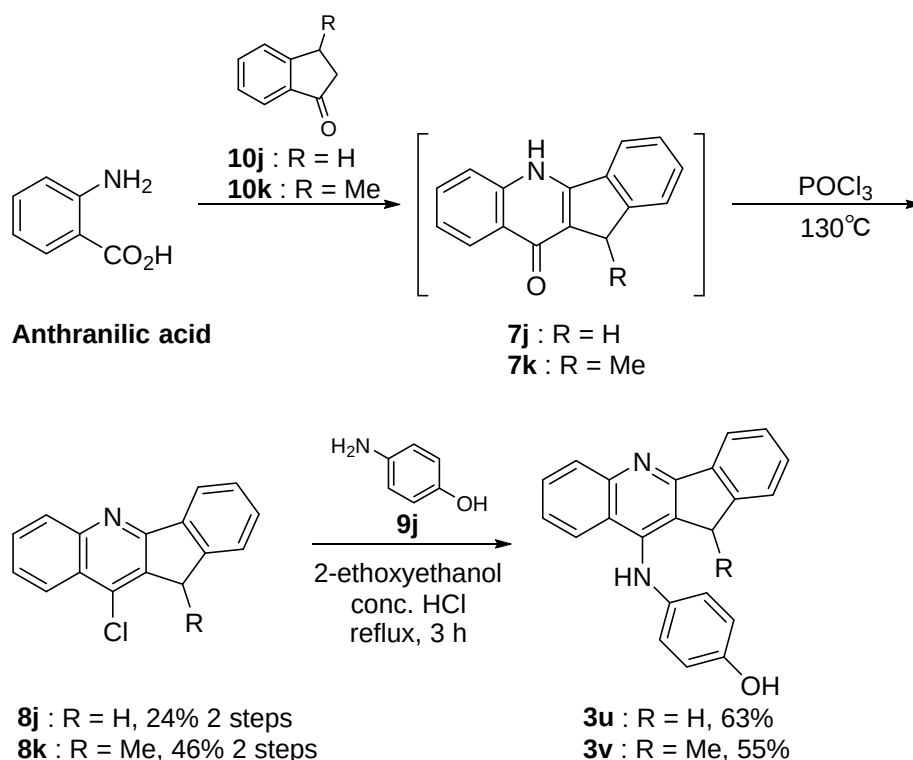


Scheme 3-8. Synthesis of compound **3t**.

2-Ethoxyethanol を溶媒として、触媒である濃塩酸の存在下、**8i** と 4-aminophenol を加熱還流下で 3 時間攪拌し、黄色結晶 **3t** を収率 69% で得た。

第 3 項 Indenoquinoline 環を有する類縁体の合成

インドロキノリン環 10 位の窒素を CH₂, CHMe に変換したインデノキノリン環を持つ類縁体 **3u** と **3v** を設計および合成した (Scheme 3-9)。



Scheme 3-9. Synthesis of compounds **3u** and **3v**.

Anthranilic acid と 1-indanone (**10j**) を 200°C で反応させ、5,11-dihydro-10*H*-indeno-[1,2-*b*]quinolin-10-one (**7j**) を得た。**7j** は POCl₃ と反応させ、10-chloro-11*H*-indeno [1,2-*b*]-quinoline (**8j**) を 2 ステップ 24% の収率で得た。2-Ethoxyethanol を溶媒として、触媒である濃塩酸の存在下、**8j** と 4-aminophenol を加熱還流下 3 時間攪拌し、黄色結晶 **3u** を 63% の収率で得た。同様の方法で、anthranilic acid と 3-methyl-1-indanone (**10k**) を 180°C で反応させ、3 ステップで 55% の収率で黄色結晶 **3t** を得た。

第 4 節 4-(Acridin-9-ylamino)phenol hydrochloride の合成

第 1 章に述べたが、キノリン環を有する化合物は大きさや、平面的多環構造が、水素結合や π -スタッキング作用により塩基対と強く結合することで、DNA へのインターカレーション作用があり、そのため、典型的な DNA インターカレーターとして知られている⁵⁾。そこで、DNA へのインターカレーション作用が抗 MRSA 活性に関係するのではないかと考え、また、インドロキノリン環の必要性を検討するため、四環性インドロキノリン環を三環性アクリジン環に変換した類縁体をデザインした (Figure 3-6)。今節では、三環性アクリジン誘導体 **4** を合成した。

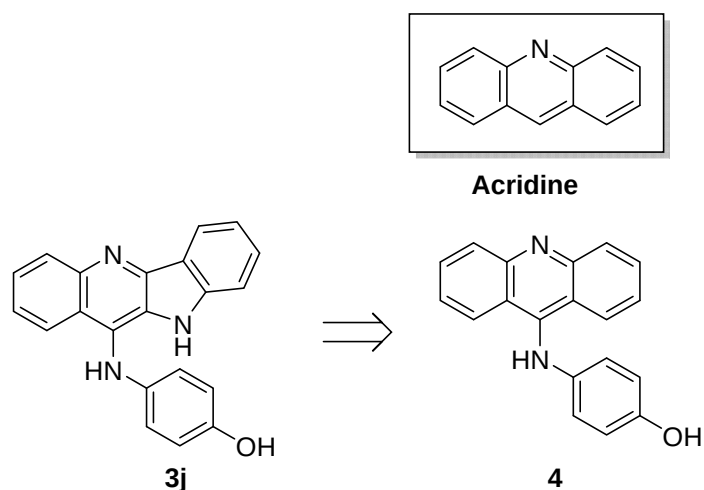
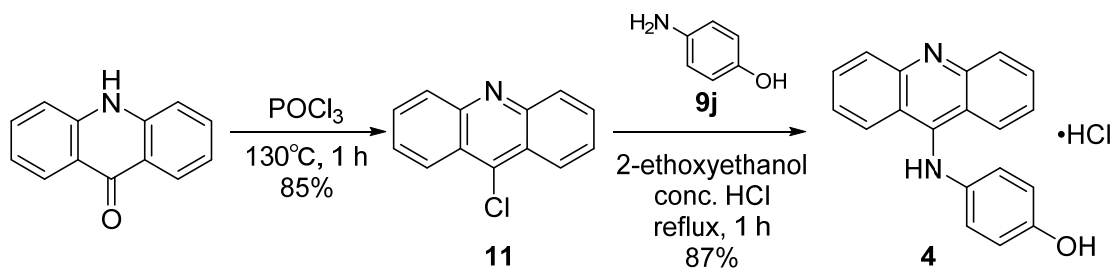


Figure 3-6. Structure of compound **4**.

アクリジン誘導体 **4**^{42,43)} は既知化合物であり、以下の合成スキームに従い、合成した (Scheme 3-10)。**4** の脱塩酸塩を行ったが、単離できない混合物が得られたため、塩酸塩として **4** を得た。



Scheme 3-10. Synthesis of compound **4**.

第 4 章 Indoloquinoline 類縁体の抗 MRSA 活性と考察

著者は化合物 **2** をシード化合物とし、インドロキノリン環、ベンゾフロキノリン環、インデノキノリン環およびアクリジン環を有する化合物 (**3a–3v** と **4**) を設計および合成し、これらの化合物の抗 MRSA 活性の測定を依頼し、構造活性相関について検討した。

第 1 節 抗 MRSA 活性試験方法

本論文において、*in vitro* での抗 MRSA 活性は、元本学部国際共同創薬基盤センターの黒田准教授に測定を依頼し得た結果である。

岡山大学医学部付属病院臨床分離株 MRSA OM481 株および MRSA OM584 株を用い、活性評価を行った。日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法⁴⁴⁾に従い、最少発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を測定した。試験用化合物を 50% ジメチルスルホキシド (以下 DMSO と記す) あるいは 100% DMSO で溶かし、2 倍希釈系列として希釈した。その 5 μ L ずつを各ウェルに入れた。Mueller-Hinton broth (DIFCO, Lot NO.0325004) 培地で一晚培養した MRSA OM481 株および MRSA OM584 株 50 μ L–100 μ L を 5 mL の培地に加え、濁度 (O.D.₆₆₀) は 0.6–0.7 になるまで培養した。その菌体を 0.85% の滅菌生理食塩水で 1000 倍希釈して接種用菌液とする。各ウェルにこの希釈菌液を 5 μ L ずつ接種し、37°C で 24 時間培養した。判定に際しては、対照に用いた薬剤不含有培地での菌の発育を確認した後、菌の発育が肉眼的に認められない最も低い薬剤濃度を MIC とした。

第2節 11-Aminophenylindoloquinoline 類縁体の抗 MRSA 活性

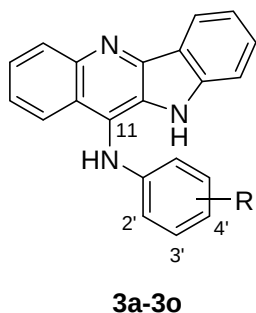
と考察

著者は化合物 **2** をシード化合物として、第3章第1節で合成したインドロキノリン環の11位フェニルアミノ部位の置換基の種類、位置を変換および11位の窒素原子にメチル基を導入した類縁体 **3a–3o** の抗 MRSA 活性の結果を Table 4-1 に示す。この結果より、構造活性相関を考察した。

Table 4-1. Anti-MRSA activities of compounds **2** and **3a–3o**.

Compounds	R	MIC (μg/mL)	
		OM481 ^a	OM584 ^b
2	2'-OMe, 4'-OH	8	16
3a	H	8	4
3b	2'-OMe	>250	>250
3c	3'-OMe	>250	>250
3d	4'-OMe	16	8
3e	2'-Cl	8	4
3f	3'-Cl	125	125
3g	4'-Cl	8	4
3h^c	2'-OH	16	16
3i	3'-OH	16	8
3j	4'-OH	4	2
3k	4'-F	8	8
3l	4'-Me	62.5	62.5
3m	4'-NO ₂	>250	>250
3n^c	4'-OAc	16	8
3o	4'-OH (11-NMe)	>250	>250
vancomycin	-	2	1

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584. ^c compounds **3h** and **3n** as hydrochloride.



無置換体 **3a**, 4'位にメトキシ基を持つ **3d**, 2', 4'位にクロロ基を持つ化合物 **3e**, **3g** およびヒドロキシ基を持つ **3h–3j** は、バンコマイシンより弱い、シード化合物 **2** に比べ同じ程度もしくはそれ以上の活性があることが認められた。2', 3'位にメトキシ基を持つ **3b**, **3c** および 3'位にクロロ基を持つ **3f** は抗 MRSA 活性を示さなかった。2'位にメトキシ基を持つ **3b** は 2'位にメトキシ基, 4'位にヒドロキシ基の二置換基を持つ化合物 **2** に比べ、抗 MRSA

活性が消失したことが分かった。また、4'位にヒドロキシ基を持つ **3j** は 2'位にメトキシ基、4' 位にヒドロキシ基の二置換基を持つ化合物 **2** に比べ、抗 MRSA 活性が向上したことが分かった。このことから、2'位にメトキシ基を導入することで抗 MRSA 活性に影響していないことおよび4'位にヒドロキシ基を導入することで抗 MRSA 活性に大きく影響していることが明らかになった。2', 3', 4'位にメトキシ基を導入した化合物 **3b–3d**, クロロ基を導入した化合物 **3e–3g** およびヒドロキシ基を導入した化合物 **3h–3j** の抗 MRSA 活性に比べ、4'位に置換基を導入した化合物の抗 MRSA 活性が 2'位と 3'位に比べ高い傾向が見られた。以上のことから、インドロキノリン環 11 位のフェニルアミノ部位の置換基の種類および位置は抗 MRSA 活性に対し大きく影響していることが明らかとなった。特に、4'位にヒドロキシ基を導入した **3j** はバンコマイシンの半分程度の強い抗 MRSA 活性を示すことが分かった。

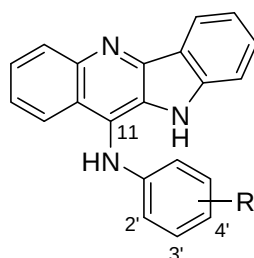
4'位にメトキシ基、クロロ基、ヒドロキシ基を導入した化合物は強い抗 MRSA 活性を示したことから、この位置は抗 MRSA に対して重要であると考えられる。そこで、4'位に置換基を導入した類縁体 **3k–3n** を設計および合成し、その活性の結果から、4'位にメトキシ基、クロロ基、ヒドロキシ基、フルオロ基、アセトキシ基を持つ **3d, 3g, 3j, 3k** と **3n** は置換基を持っていない **3a** に比べ、同じ程度もしくはそれ以上の活性があることが認められた。一方、4'位にメチル基およびニトロ基を導入した化合物の抗 MRSA 活性は減少もしくは消失したことから、位置だけではなく、置換基の種類共に抗 MRSA 活性に影響していることが明らかとなった。

インドロキノリン環 11 位は 4'-hydroxyphenylamino 基に固定し、11 位のアミノ基が抗 MRSA 活性に影響するかを検討するため、11 位の窒素原子にメチル基を導入した **3o** を設計および合成した。その抗 MRSA 活性は消失したことから、11 位のアミノ基は抗 MRSA 活性に大きく影響することが明らかとなった。

以上の **3a–3o** の抗 MRSA 活性の結果より、Hansch らの定量的構造活性相関の考えに基づき、構造活性相関を考察する。

Hansch らは、薬物の疎水的性質、電子的性質および立体的性質がその活性に影響を及ぼしていると考え、薬物の構造と活性との相関を定量するためにパラメータを数値化し、パラメータをそれぞれから選ぶことが妥当であると提唱した。そこで著者は、代表的置換基のパラメータを用いて、構造活性相関を考察した。以下の Table 4-2 に示す値 π は、Hansch の疎水的置換基定数、 σ_p は Hammett のパラ位における電子的置換基定数、 σ_m は Hammett のメタ位における電子的置換基定数、 E_s は Taft の立体的置換基定数⁴⁵⁾を表している。オルト位では特有な電子効果と立体効果を及ぼし、これらの近接効果の寄与の度合いが反応によって変化するため、オルト位には置換基に共通の σ は定められず、Table 4-2 からは除いている。アセトキシ基はパラメータが数値化されておらず、こちらも Table 4-2 からは除いている。

Table 4-2. Anti-MRSA activities and substituent parameter of compounds **3a–3m**.



3a-3m

Compounds	R	π	σ_m	σ_p	Es	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
						OM481 ^a	OM584 ^b
3a	H	0	0	0	0	8	4
3c	3'-OMe	-0.02	0.12	-	-0.55	>250	>250
3d	4'-OMe	-0.02	-	-0.27	-0.55	16	8
3f	3'-Cl	0.71	0.37	-	-0.97	125	125
3g	4'-Cl	0.71	-	0.23	-0.97	8	4
3i	3'-OH	-0.67	0.12	-	-0.55	16	8
3j	4'-OH	-0.67	-	-0.37	-0.55	4	2
3k	4'-F	0.14	-	0.06	-0.46	8	8
3l	4'-Me	0.56	-	-0.17	-1.24	62.5	62.5
3m	4'-NO ₂	-0.28	-	0.78	-2.52	>250	>250
2	2'-OMe, 4'-OH					8	16
vancomycin						2	1

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

3c と **3d**, **3i** と **3j** は同じ π 値および Es 値を示し, σ_p 値が負の値を示した **3d** と **3j** は強い抗 MRSA 活性を示したことが分かった。**3f** と **3g** は同じ π 値および Es 値を示し, 小さい σ_p 値を示した **3g** は強い抗 MRSA 活性を示したことが分かった。**3c** と **3i** は同じ σ_m 値および Es 値を示し, 小さい π 値 (親水性が高い) を示した **3i** は強い抗 MRSA 活性を示したことが分かった。大きい σ_p 値が正の値および大きい Es 値を示した **3m** は抗 MRSA 活性が消失したことで, 電子吸引基でありまた立体的に大きな置換基である NO₂ 基は活性と関係があると考えた。

以上のことから, 11 位のフェニルアミノ部位に導入する置換基は π 値が小さく, σ_p 値が負の値で, Es 値が小さい場合に抗 MRSA 活性が向上する傾向が見られた。

一方, **1** および類縁体の平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他, 側鎖の部分が生体内で酸化されて quinone diimine 型の活性体となり, トポイソメラーゼ II を阻害することで抗腫瘍活性が発現するという報告がなされている^{8,9)} (Figure 4-1)。細菌の II 型トポイソメラーゼ (トポイソメラーゼ IV) は細胞の増殖に必須であるため, 感染症治療薬の優れたターゲットとして知られている。このことから, II 型ト

ポイソメラーゼ（トポイソメラーゼ IV）を阻害する作用機序は抗 MRSA 活性に関連があるのではないかと推測した。この推測に基づき、抗 MRSA 活性について考察した。

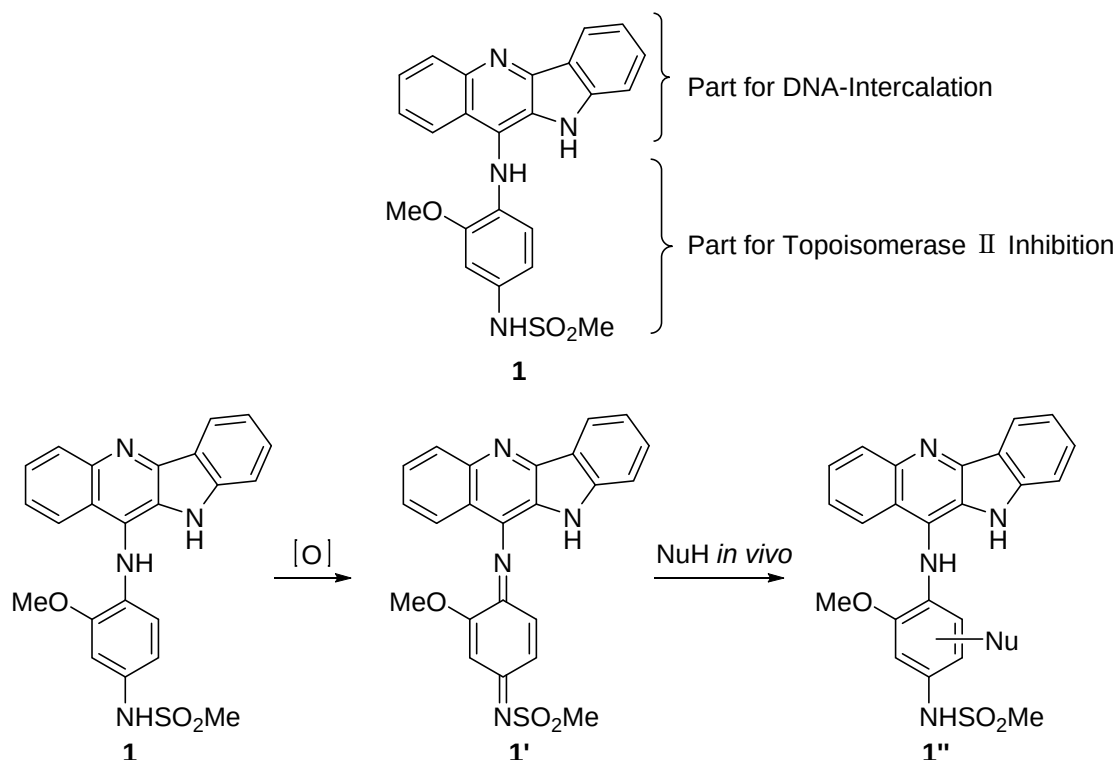


Figure 4-1. Mechanism of antitumor of compound **1** and its analog.

11 位のフェニルアミノ部位に導入した置換基について、メトキシ基、ヒドロキシ基およびアセトキシ基は共鳴効果により電子を供与し、クロロ基とフルオロ基は共鳴効果により弱い電子を供与していることが知られている。メトキシ基、ヒドロキシ基およびアセトキシ基は **1'** のような活性種 **quinone diimine** を生成することが可能と推測される。2', 4' 位は活性種を生成することが可能であり、逆に 3' 位にある置換基は活性種を生成することが不可能であることから、抗 MRSA 活性を示さなかったと推測した。4' 位にヒドロキシ基のような置換基を導入することで、酸化物 (**quinone imine 3j'**) (Figure 4-2) を生成しやすくなるため、4' 位は抗 MRSA 活性に対し重要な位置と推測した。4' 位にメチル基および電子吸引基であるニトロ基を導入した化合物は活性種 **quinone imine** を生成出来ないため、抗 MRSA 活性を示さなかったと考える。11 位のアミノ基は活性種になるためには必要であり、11 位のアミノ基は抗 MRSA 活性に対し大きく影響していることを示した。以上の考察により、抗 MRSA 活性を有するインドロキノリン類縁体は側鎖の酸化物 (**quinone imine 3j'**) (Figure 4-2) が Michael 受容体として活性発現に重要な役割を担っているという仮説がさ

らに支持される。Ⅱ型トポイソメラーゼ（トポイソメラーゼ IV）の阻害作用と抗 MRSA 活性のさらなる関連研究が必要と考える。

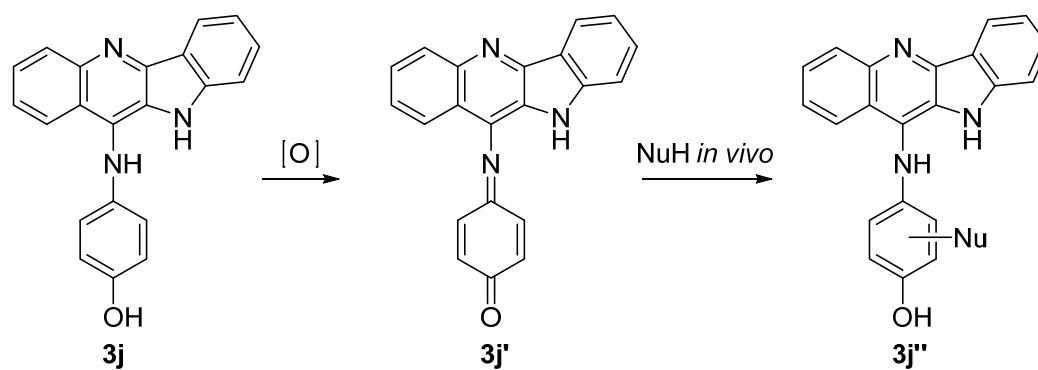


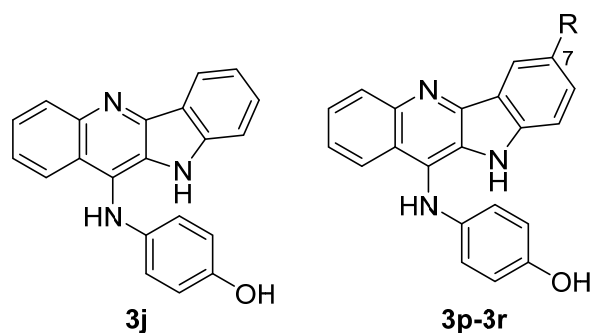
Figure 4-2. Structure of activity species of compound 3j.

第 3 節 7 位に置換基を導入した indoloquinoline 類縁体の抗

MRSA 活性と考察

第 3 章第 2 節で合成した 7 位にメトキシ基, クロロ基およびメチル基を導入した類縁体 **3p–3r** の抗 MRSA 活性の結果を Table 4-3 に示す。この結果より, 構造活性相関を考察した。

Table 4-3. Anti-MRSA activities of compounds **3j** and **3p–3r**.



Compounds	R	MIC (μg/mL)	
		OM481 ^a	OM584 ^b
3j	H	4	2
3p	OMe	2	2
3q	Cl	8	4
3r	Me	4	2
vancomycin	-	2	1

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481.

^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

7 位にメトキシ基を導入した **3p** はバンコマイシンと同じ程度の活性を示した。クロロ基を導入した **3q** およびメチル基を導入した **3r** は抗 MRSA 活性を有することを示した。以上のことから, インドロキノリン環の 7 位は抗 MRSA 活性に大きく影響することが明らかとなった。特に, 7 位にメトキシ基を導入した化合物は強い抗 MRSA 活性を示すことが分かった。

インドロキノリン環の 7 位に導入した置換基の Hammett のパラ位における電子的定数

はメトキシ基が (σ_p) -0.27, メチル基が (σ_p) -0.17, クロロ基が (σ_p) 0.23 である。インドロキノリン環に電子供与する強さと抗 MRSA 活性の強さの相関が見られた。このことから、インドロキノリン環に電子供与することにより、強い抗 MRSA 活性を示すと考えられる。

一方、7 位にメトキシ基を導入した化合物が最も強い抗 MRSA 活性を示すことから、酸化物 (quinone imine **3p'**) (Figure 4-3) が Michael 受容体として活性発現に重要な役割を担っているという仮説は支持される。II 型トポイソメラーゼ (トポイソメラーゼ IV) の阻害作用と抗 MRSA 活性のさらなる関連研究が必要と考える。

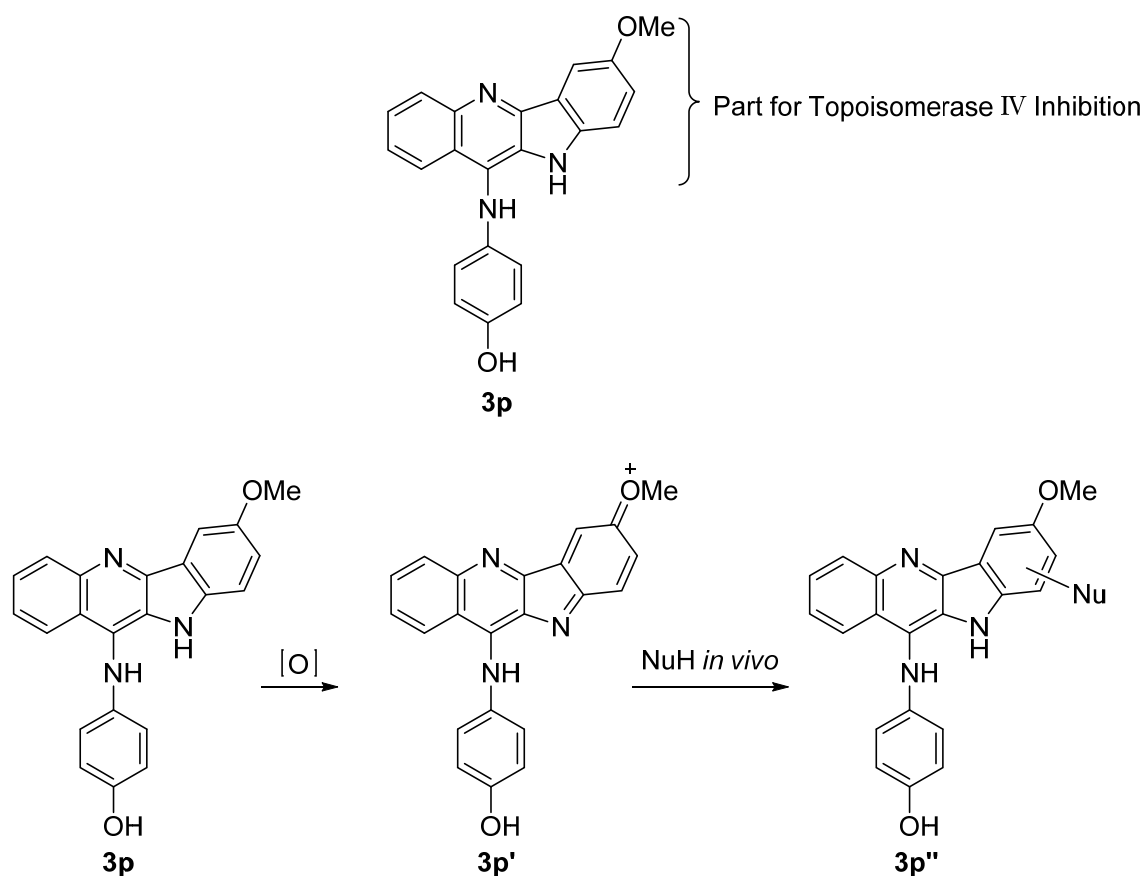


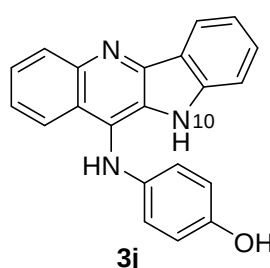
Figure 4-3. Structure of activity species of compound **3p**.

第 4 節 Indoloquinoline 環 10 位の窒素原子を変換した類縁体の

抗 MRSA 活性と考察

第 3 章第 3 節で合成した 10 位の窒素原子を変換し NMe, O, CH₂, CHMe を導入した類縁体 **3s**–**3v** の抗 MRSA 活性の結果を Table 4-4 に示す。この結果より、構造活性相関を考察した。

Table 4-4. Anti-MRSA activities of **3s**–**3v**.

Compounds	X	MIC (μg/mL)	
		OM481 ^a	OM584 ^b
	NH	4	2
3s	NMe	>250	8
3t	O	2	2
3u	CH ₂	>128	>128
3v	CHMe	>128	>128
vancomycin	-	2	1

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481.
^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

3j と **3s**–**3v** の結果より、10 位に NMe 基を持つ **3s** の活性が **3j** に比べ減少したことが分かった。ベンゾフロキノリン環を持つ **3t** はバンコマイシンと同じ程度の活性を有することが分かった。メチレン基を持つ **3u** およびメチル基を持つインドキノリン化合物 **3v** は抗 MRSA 活性を消失することが分かった。キノリン環を有する化合物は大きさや、平面的多環構造が、水素結合やπ-スタッキング作用により塩基対と強く結合することで、DNA へのインターカレーション作用があり、そのため、典型的な DNA インターカレーターとして知られている⁵⁾。化合物 **3j**–**3t** は芳香族環を持ち、この内、平面性が有るインドキノリン環を持つ **3j** およびベンゾフロキノリン環を持つ **3t** は強い抗 MRSA 活性を有することを示した。このことから、平面性が有る芳香族であるインドキノリン環およびベンゾフロキノリン環は DNA へのインターカレーション作用があることで、抗 MRSA 活性に大きく影響していると考えた。**3s** は MRSA 株 OM481 に対し不活性であり、OM584 に対し活性を示した。OM481 株は β-ラクタマーゼ非産生であり、β-ラクタム剤低親和性の細胞壁合成酵

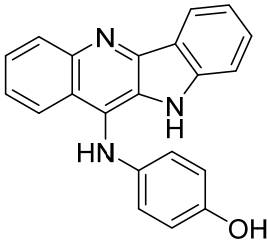
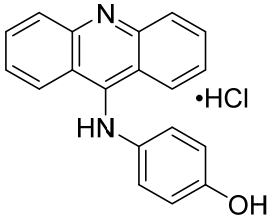
素であるペニシリン結合タンパク質 PBP2'を産生することで、耐性が出る。OM584 株は β -ラクタマーゼを産生し、また β -ラクタム剤の存在下、PBP2'が誘導されることで、耐性が出る。この二つの株が違うことから、**3s** は OM481 株と OM584 株に対する感受性が大きく違うのではないかと考えられる。また、この二つの株に対する研究は現在進行中であり、その違いが解明されれば、インドロキノリン環を有する化合物 **3s** の抗 MRSA 活性メカニズムについて解明できることが期待される。

第 5 節 4-(Acridin-9-ylamino)phenol hydrochloride の抗 MRSA

活性と考察

第 3 章第 4 節で合成した芳香族四環性インドロキノリン環を芳香族三環性のアクリジンに変換した類縁体 **4** の抗 MRSA 活性の結果を Table 4-5 に示す。この結果より、構造活性相関を考察した。

Table 4-5. Anti-MRSA activity of compound **4**.

Compounds	MIC (μg/mL)		Compounds	MIC (μg/mL)	
	OM481 ^{a)}	OM584 ^{b)}		OM481 ^{a)}	OM584 ^{b)}
	4	2		>250	125
vancomycin	2	1			

^{a)} Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^{b)} Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

化合物 **4** の活性が消失したことが分かった。化合物 **3j** と **4** は平面性が有り、芳香族環を持ち、**4** との違いは化合物 **3j** のπ 電子数が多い四環性インドロキノリン環を持つことである。化合物 **3j** はπ-スタッキング作用により塩基対と強く結合することで、DNA とインターカレーションし、抗 MRSA 活性が強いと考えた。また、前節で述べた **3j** と同じ大きさの環を持つが芳香族ではない **3u** と **3v** の活性が消失したことから、芳香族であるインドロキノリン環上のπ-スタッキング作用は抗 MRSA 活性に大きく影響しているのではないかと考えた。同じ大きさの芳香族であるベンゾフロキノリン環を持つ **3t** も強い抗 MRSA 活性を示したことから、四環性かつ芳香族であるインドロキノリン環およびベンゾフロキノリン環は抗 MRSA 活性発現に対し大きく影響していることが分かった。

第 6 節 抗 MRSA 活性作用機構の推察

化合物 **1** および類縁体の平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他、側鎖の部分が生体内で酸化され quinone diimine 型の活性体となり、チオール基、アミノ基およびヒドロキシ基などを含むトポイソメラーゼ II と Michael 付加反応することで、トポイソメラーゼ II を阻害し、抗腫瘍活性が発現するという報告がなされている^{8,9)}。また、ケルセチンを基本骨格とする化合物は DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV を阻害するという作用機序で、強い抗 MRSA 活性を有するという報告がされている。以上のことから、インドロキノリン環を基本骨格とする化合物は DNA とインターカレーションすることおよび II 型トポイソメラーゼ（トポイソメラーゼ IV）を阻害する作用機序は抗 MRSA 活性に関連があるのではないかと推測した。この推測に基づき、抗 MRSA 活性について考察した。

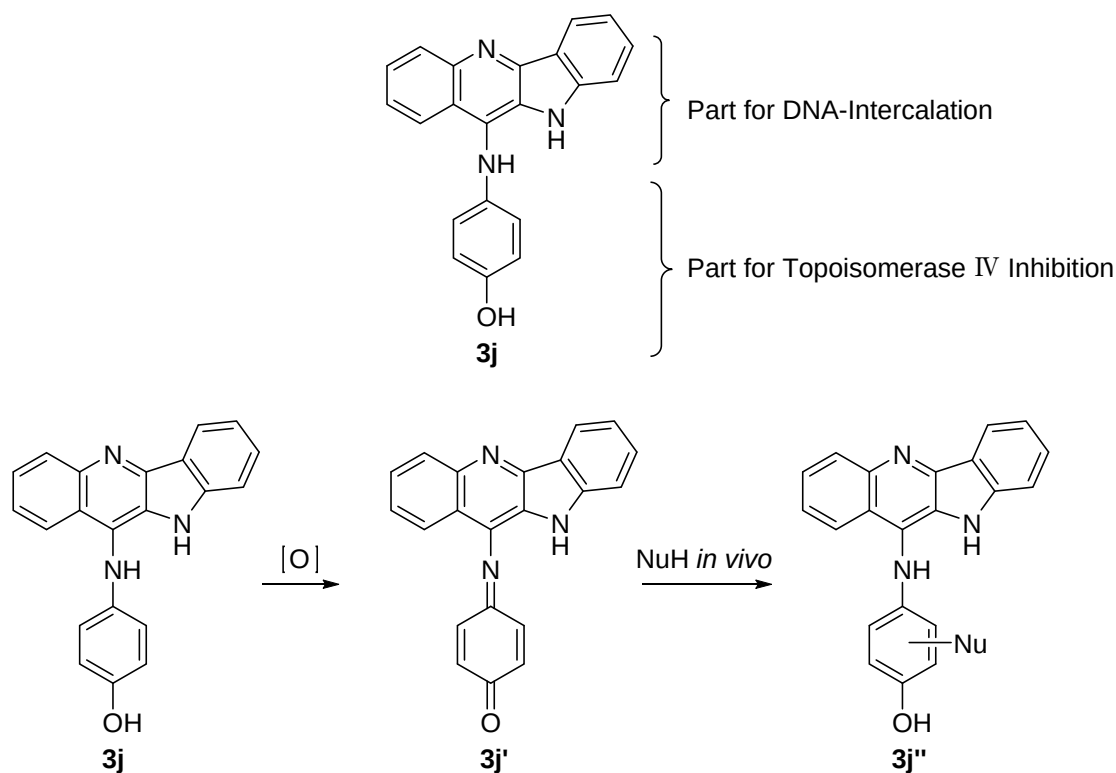


Figure 4-4. Structure of activity species of compound **3j**.

本系化合物の平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他に、側鎖の部分が生体内で酸化されて quinone imine 型の活性体 (**3j'**) になり、トポイソメラーゼ IV を阻害するという作用機序が予想できる。

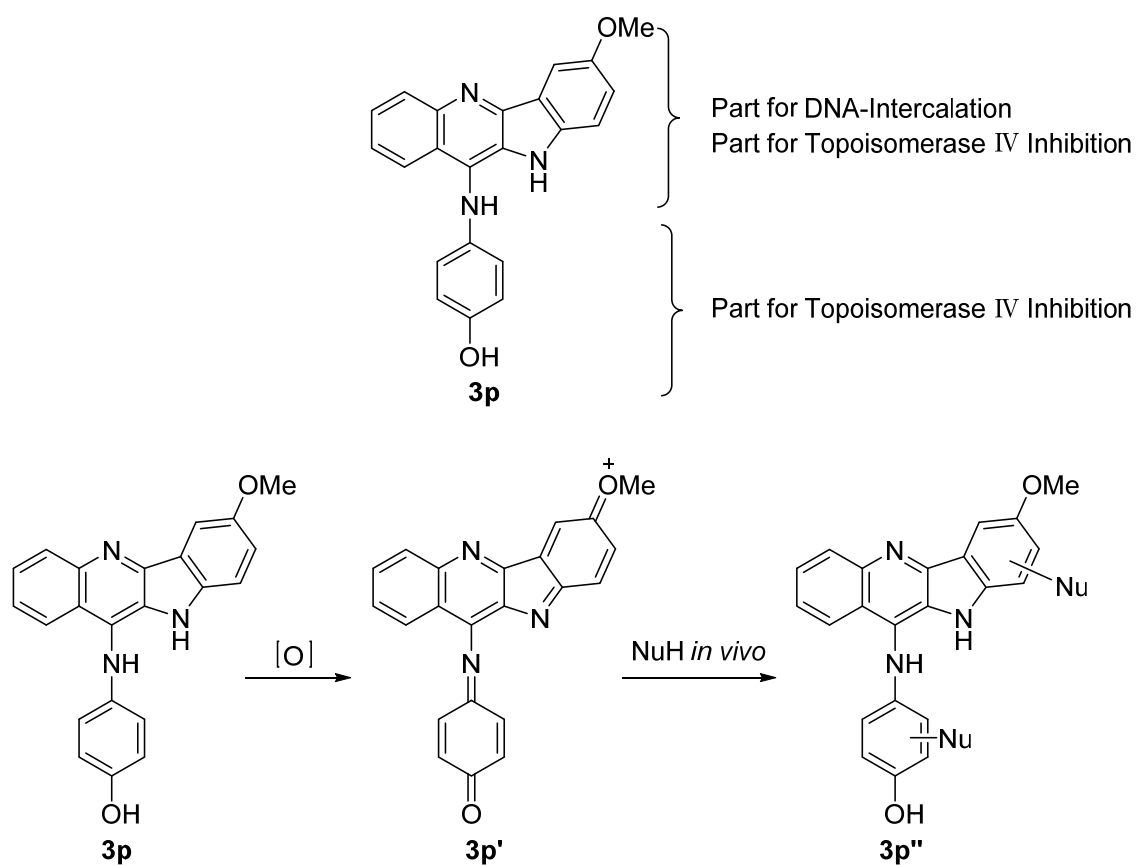


Figure 4-5. Structure of activity species of compound **3p**.

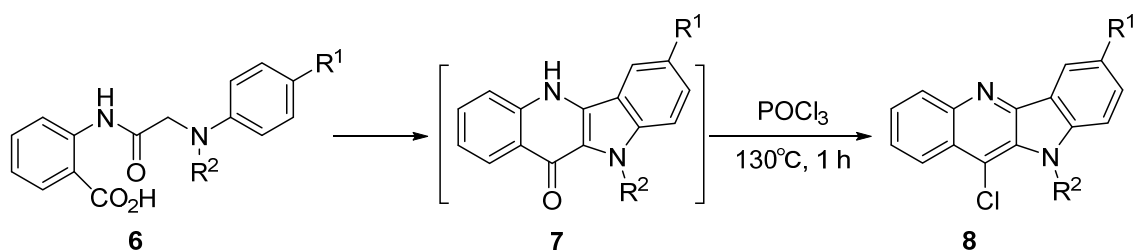
インドロキノリン環の 7 位に置換基を導入した化合物の抗 MRSA 活性作用の発現は、平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他、インドロキノリン環の部分および側鎖の部分が生体内で酸化されて quinone imine 型の活性体 (**3p'**) になり、トポイソメラーゼ IV を阻害するという作用機序が予想できる。

結論と展望

結論

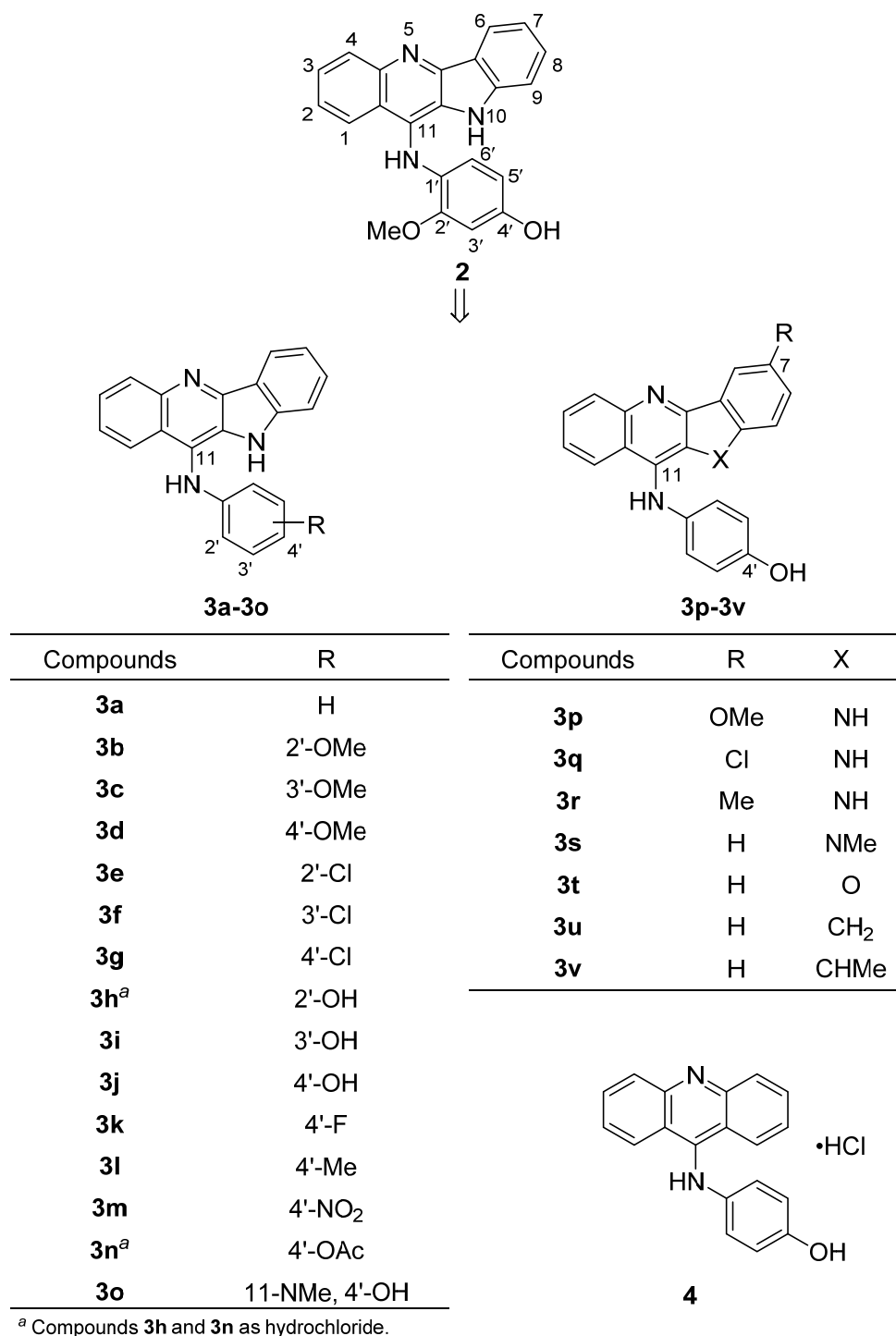
1. **6** の脱水縮合反応において, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いる方法を見出した (Table 1)。そのうち, **6a**, **6b**, **6h** の脱水縮合反応において, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いる方法は PPA を用いる方法より高い収率で **8** を得ることが出来た。また, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と共溶媒 DCB を用いる方法は PPA を用いる方法に比べ, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の粘性が低く, 秤量しやすいという利点があり, 反応時間が短くおよび反応後の処理が簡便な実用性の高い方法であると考え

Table 1. Condensation of **6**.



Compounds	R ¹	R ²	Yield of 8 (%)	
			PPA	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and DCB
6a	H	H	43	54
6b	OMe	H	4	23
6h	H	Me	56	74

2. **2** をシード化合物として、インドロキノリン類縁体 **3a–3v** およびアクリジン誘導体 **4** を合成することが出来た (Figure 1)。**3a–3v** の合成において、合成工程数が少なく、簡単に合成できることから、臨床でよく使われている大量供与することが困難となっているバンコマイシンに比べ、簡単に大量合成が可能と考える。

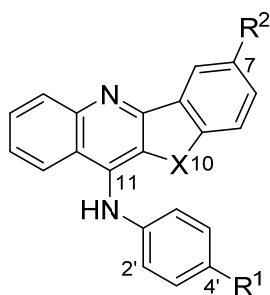


^a Compounds **3h** and **3n** as hydrochloride.

Figure 1. Structure of compounds **3a–3v** and **4**.

3. シード化合物 **2** に比べ強い抗 MRSA 活性を有する化合物を多く見出した。このうち、バンコマイシンとほぼ同じ程度の抗 MRSA 活性を有する化合物 **3j**, **3p** および **3v** を見出した (Table 2)。

Table 2. Anti-MRSA activities of compounds **2**, **3j**, **3p** and **3t**.



2, 3j, 3p, 3t

Compounds	R ¹	R ²	X	MIC (μg/mL)	
				OM481 ^a	OM584 ^b
2	2'-OMe, 4'-OH	H	NH	8	16
3j	4'-OH	H	NH	4	2
3p	4'-OH	OMe	NH	2	2
3t	4'-OH	H	O	2	2
vancomycin	-	-	-	2	1

^a Methicilin-resistant *S. aureus* OM481. ^b Methicilin-resistant *S. aureus* OM584.

4. 化合物の抗 MRSA 活性を測定し、その構造活性相関について検討した。

1) 置換基の種類および位置は抗 MRSA 活性に大きく影響していることが明らかとなった。インドロキノリン環 11 位に 4'-hydroxyphenylamino 基, 7 位にメトキシ基を導入することにより, 強い抗 MRSA 活性を示した。Hansch らの定量的構造活性相関の考えに基づき考察した結果, 11 位のフェニルアミノ部位に親水的, 電子的供与, 立体的障害が小さい置換基を導入することより抗 MRSA 活性が向上する傾向が見られた。抗腫瘍活性を有する化合物の作用メカニズムの考えに基づき, 11 位のフェニルアミノ部位の置換基の種類は, quinone imine (**3j**) が Michael 受容体として活性発現に重要な役割を担っているという仮説を支持する。それを解明するため, 抗 MRSA 活性メカニズムについてさらなる研究が必要である。

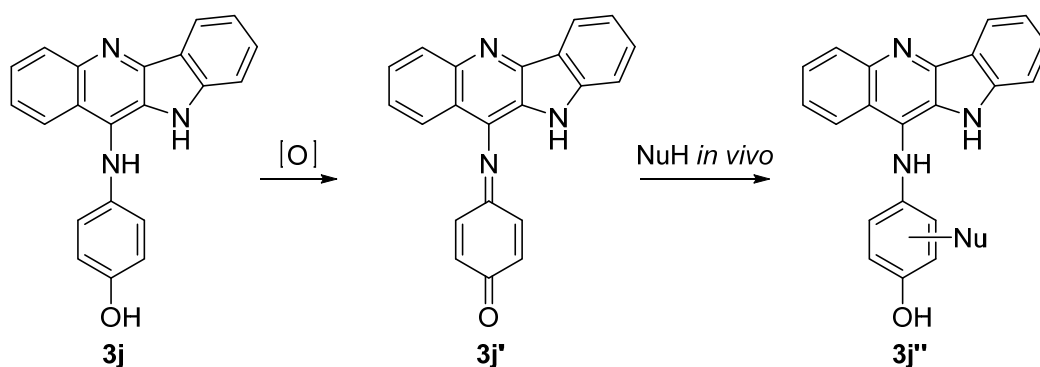


Figure 2. Structure of activity species of compound **3j**.

7 位に電子供与基を導入することより抗 MRSA 活性が向上する傾向が見られた。また、7 位にメトキシ基を導入した化合物が最も強い抗 MRSA 活性を示すことから、酸化物 (quinone imine **3p'**) (Figure 3) が Michael 受容体として活性発現に重要な役割を担っているという仮説は支持される。

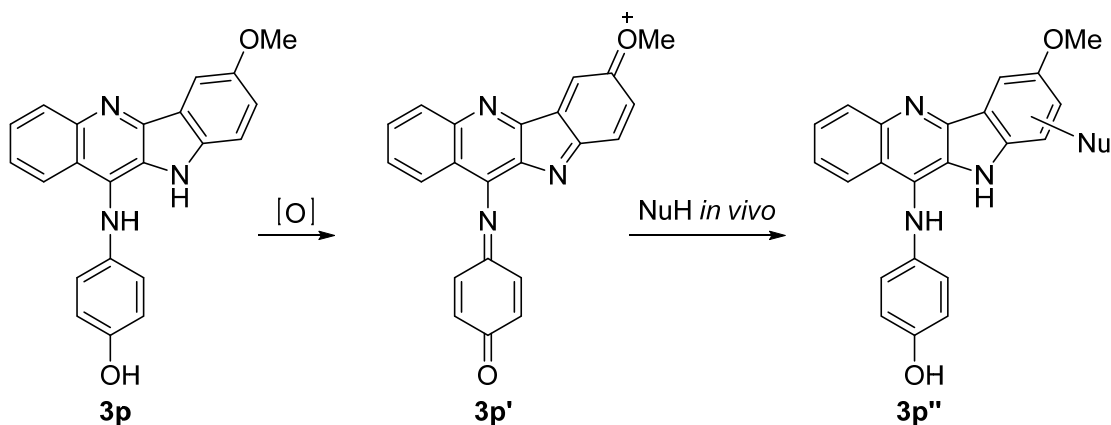


Figure 3. Structure of activity species of compound **3p**.

2) インドロキノリン環 11 位のアミノ基は抗 MRSA 活性に対し大きく影響していることが分かった。11 位のアミノ基は quinone imine 活性型になるために必要であり、細菌のトポイソメラーゼ IV を阻害するのではないかと推測した。それを解明するため、抗 MRSA 活性メカニズムについてさらなる研究が必要である。

3) ベンゾフロキノリン環を持つ **3t** は強い抗 MRSA 活性を有することから、平面性があり、芳香族環であるベンゾフロキノリン環は DNA へのインターカレーション作用があることで、抗 MRSA 活性に大きく影響していると考えられる。

4) 三環性アクリジン誘導体である **4** が不活性であったことから、四環性インドロキノリン環は抗 MRSA 活性発現に対し重要な構造であることが分かった。環の大きさおよび π -スタッキング作用により塩基対と強く結合することで、DNA とインターカレーション作用があり、抗 MRSA 活性に対し影響していると考ええる。

以上の構造活性相関について検討した結果、chromophore 部分の平面性が有り、芳香族環であるインドロキノリン環およびベンゾフロキノリン環を基本骨格とし、11 位のフェニルアミノ部位に親水的、電子的供与、立体的障害が小さいまた Michael 受容体になりやすい置換基を導入した類縁体および 7 位に電子供与基を導入し、Michael 受容体になりやすい置換基を導入した類縁体は抗 MRSA 活性が強いと考えられる。

5. 本系化合物の抗 MRSA 活性作用機構の推察

本系の化合物は平面構造の chromophore 部分が DNA の塩基対にインターカレーションする他、インドロキノリン環の部分および側鎖の部分が生体内で酸化されて quinone imine 型の活性体になり、トポイソメラーゼ IV を阻害するという作用機序を推察した。

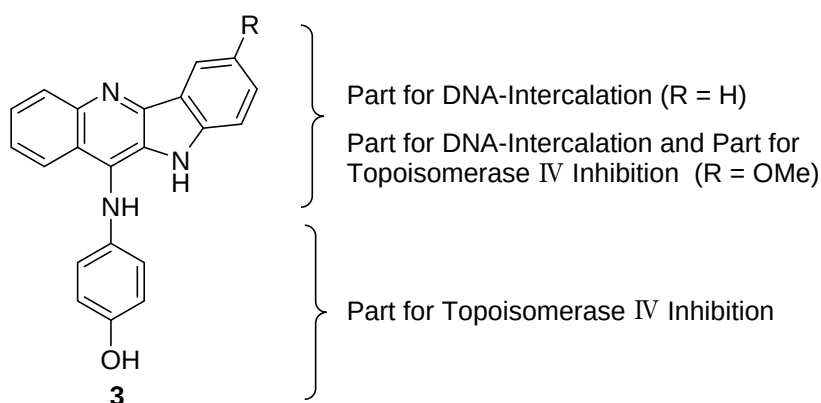


Figure 4. Mechanism of **3** for anti-MRSA.

展望

インドロキノリン類縁体を設計、合成およびその抗 MRSA 活性を測定した。その構造活性に関する研究は今後の抗 MRSA 活性の研究に対して有用なデータと考える。また、構造活性相関の結果に基づき、強い抗 MRSA 活性を有する化合物 **3j**, **3p**, **3t** のインドロキノリン環上 (7 位を含む) およびベンゾフロキノリン環上の構造最適化を行い、更に強い抗 MRSA 活性を有する化合物を見出すことを期待する。

本反応系の化合物は溶解度が悪いいため、親水性置換基であるヒドロキシ基、アミノ基、アミノ糖鎖などを導入し、化合物の溶解度、脂質透過度、bioavailability などの性質を改善

し、抗 MRSA 活性の向上を期待する。

本反応系の化合物の毒性実験を行い、構造と毒性の結果に基づき、構造最適化を行い、毒性が低い、強い抗 MRSA 活性を有する化合物を見出すことを期待する。

MRSA 感染症治療においてバンコマイシンが用いられている。その作用機序はペプチドグリカン前駆体 D-alanyl-D-alanine 末端に結合し、細胞壁合成を停止させることで溶菌を引き起こす。本反応系の化合物のメカニズムについての研究は行っていないが、抗 MRSA の結果に基づき、平面構造の chromophore 部分が DNA へのインターカレーション作用を持ち、11 位のフェニルアミノ部位と 7 位は quinone imine, つまり Michael 受容体として活性発現に重要な役割を担っているという仮説が立てられる。このことから、本反応系の化合物の抗 MRSA 活性のメカニズムはバンコマイシンのメカニズムとは違うと考え、それを解明するため、抗 MRSA 活性メカニズムについてさらなる研究が必要である。また、本反応系の化合物は合成工程数が少なく、簡単に合成できることから、バンコマイシンの耐性菌の出現を抑制するためにもバンコマイシンに代わり新たな抗菌薬になるものと期待できる。

謝辞

本研究に際し、御懇篤なる御指導と御教鞭を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科合成薬品製造学分野 竹内靖雄 教授に衷心より感謝の意を表します。

本研究にあたり、有益な御指導、御助言を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科合成医薬品開発学分野 加来田博貴 准教授に心より感謝致します。

本研究に際し、終始温かく御指導、御助言を頂きました岡山大学医歯薬学総合研究科合成薬品製造学分野 西岡弘美 助教に深く感謝致します。

本研究に際し、化合物の抗 MRSA 活性評価を行っていただきました広島大学大学院医歯薬保健学研究院微生物医薬品開発学の黒田照夫教授に深謝致します。

博士後期課程一年時にお世話になりました岡山大学教育開発センター 佐々木健二 教授、元岡山大学薬学部座間味義人 助教に感謝致します。

本研究実施にあたり、御協力頂きました岡山大学医歯薬学総合研究科薬学部合成薬品製造学分野の修了生、卒業生および在籍中の皆様に御礼申し上げます。

主査として本論文について議論頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻天然医薬品開発学分野 波多野力 教授に深謝致します。

副査として本論文について議論頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精密有機合成化学分野 澤田大介 教授に深謝致します。

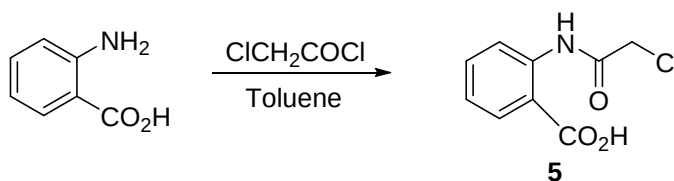
副査として本論文について議論頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科環境生物薬学の三好伸一 教授に深謝致します。

実験の部

融点は, Yanagimoto 社製 MP-500P により測定し, 融点は未補正值である。赤外吸収 (IR) スペクトルは, JASCO FT/IR-350 型を用いて測定した。 ^1H -NMR スペクトルの測定には, Varian NMR System 600 (600 MHz) と Varian Mercury 300 (300 MHz) を使用した。 ^{13}C 核磁気共鳴 (^{13}C -NMR) スペクトルの測定には, Varian NMR System 600 (150 MHz) を使用した。ケミカルシフト値 (δ) は parts per million (ppm), シグナルは s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), brs (broad singlet), m (multiplet) を用いた。元素分析は PerkinElmer 2400 II を使用した。質量分析は JEOL JMS-700 を使用した。反応の追跡は薄層クロマトグラフィー (TLC) (Merck 社製 Art.5715 DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.25 mm)) を使用した。カラムクロマトグラフィーの充填剤として, Merck 社製 Silica gel (70–230 mesh) と Silica gel (230–400 mesh) を使用した。また, 以上のクロマトグラフィーで使用した溶出および展開溶媒の混合比は, 全て体積比である。DMF は calcium oxide で乾燥後, 減圧蒸留した。Toluene は calcium chloride で乾燥後, 常圧蒸留した。その他の試薬については, 特に断りのない限り市販のものを使用した。

第 2 章第 1 節に関する実験

2-[(2-Chloroacetyl)amino]benzoic acid (**5**)^{18, 20)}

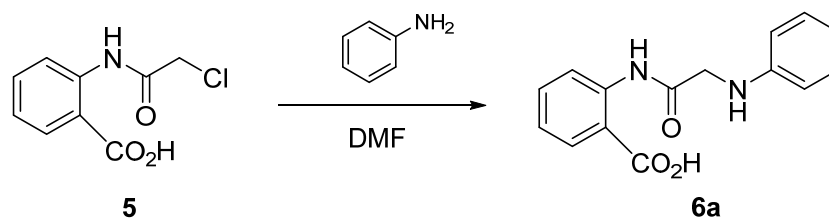


Anthranilic acid (10.0 g, 72.9 mmol) を toluene (300 mL) に加え, chloroacetyl chloride (7 mL, 87.6 mmol) を室温で滴下した。Ar 雰囲気下, 10 分間還流した。反応終了後, 減圧下溶媒を留去し, 氷水にあげ, 2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, 水 (以下 H₂O と記す) で洗浄し, 得られた粗結晶を酢酸エチル (以下 AcOEt と記す) より再結晶し無色針状結晶 **5** (14.4 g, 92%) を得た。

Colorless needles, mp 177–180°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.45 (2H, s), 7.22 (1H, td, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.63 (1H, td, *J* = 9.0, 1.8 Hz), 8.02 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.52 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 13.76 (1H, s), 11.81 (1H, s).

2-[2-(Phenylamino)acetamido]benzoic acid (**6a**)

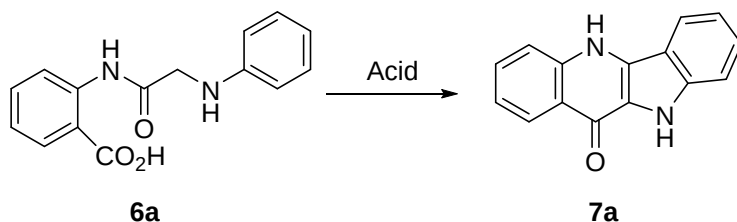


80°C の DMF (5 mL) に **5** (1.00 g, 4.68 mmol) を加え, aniline (1.12 mL, 11.7 mmol) を滴下した。Ar 雰囲気下, 90°C で 6 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (17 mL) にあけ, ether : hexane (1 : 1, 10 mL) を加えて攪拌し, 析出した結晶を濾取し, ether (以下 Et₂O と記す) で洗浄し, 黄色砂状結晶 **6a** (987 mg, 78%) を得た。

Yellow sands, mp 194–198°C, (lit.¹⁹⁾ 194–197°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.82 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.47 (1H, s), 6.58–6.62 (3H, m), 7.08–7.14 (3H, m), 7.59 (1H, td, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.72 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 12.02 (1H, s).

5,10-Dihydro-11*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-one (7a) ¹⁹⁾



H₂SO₄による反応 : Table 2-1 Entry 3

6a (304 mg, 1.12 mmol) を MeCN (60 mL) に溶解し、濃 H₂SO₄ (1.19 mL, 22.4 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

H₂SO₄による反応 : Table 2-1 Entry 4

6a (304 mg, 1.12 mmol) を MeCN (60 mL) に溶解し、濃 H₂SO₄ (1.19 mL, 22.4 mmol) を加え、1 時間還流した。反応終了後、氷水 (50 mL) と AcOEt にあけ、単離が不可能な水溶性物質を得たのみで、**7a** は得られなかった。

CH₃SO₃H による反応 : Table 2-1 Entry 5

6a (100 mg, 0.37 mmol) を CH₃SO₃H (792 μ L, 12.2 mmol) に加え、130°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、氷水と AcOEt にあけ、AcOEt (20 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (以下 MgSO₄ と記す) で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、黒色固体 (37.0 mg) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, l = 13 cm, ϕ = 1 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 4 溶出部より黄色結晶 anthranilic acid (15.0 mg, 17%) を得た。

p-Toluenesulfonic acid による反応 : Table 2-1 Entry 6

6a (270 mg, 1.00 mmol) を MeCN (30 mL) に溶解し、*p*-toluenesulfonic acid (1.72 g, 10.0 mmol) を加え、120°C で 34 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

Eaton's reagent による反応 : Table 2-1 Entry 7

6a (135 mg, 0.50 mmol) を phosphorus pentoxide methanesulfonic acid (2.20 mL) に加え、130°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、氷水にあけ、AcOEt (20 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、黒色油状物質 (51.0 mg) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, l = 13 cm, ϕ = 1 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 1 溶出部より黄色結晶 anthranilic acid (2.0 mg, 3%) と構造が不明な固体 (25.0 mg) を得た。

AlCl₃による反応 : Table 2-1 Entry 8

6a (540 mg, 2.00 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し, 氷浴上 AlCl₃ (1.33 g, 10.0 mmol) を加え, 140°C で 10 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

AlCl₃による反応 : Table 2-1 Entry 9

6a (104 mg, 0.38 mmol) を MeCN (30 mL) に溶解し, 氷浴上 AlCl₃ (256 mg, 1.92 mmol) を加え, 9 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

TiCl₄による反応 : Table 2-1 Entry 10

6a (135 mg, 0.50 mmol) を TiCl₄ (2.20 mL, 20.0 mmol) に加え, 室温で 24 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

TiCl₄による反応 : Table 2-1 Entry 11

6a (135 mg, 0.50 mmol) を TiCl₄ (2.20 mL, 20.0 mmol) に加え, 140°C で 24 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

TiCl₄による反応 : Table 2-1 Entry 12

6a (135 mg, 0.50 mmol) を TiCl₄ (2.20 mL, 20.0 mmol) と DCB (2.20 mL) の混合溶媒に加え, 140°C で 10 時間攪拌した。反応は進行しなかった。

BF₃·OEt₂による反応 : Table 2-1 Entry 13

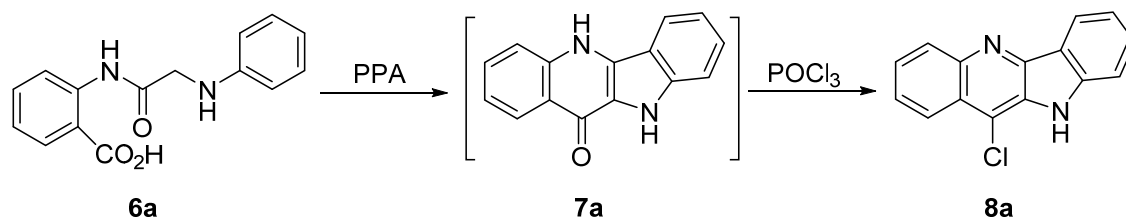
6a (500 mg, 1.85 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (2.30 mL, 18.5 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (20 mL) にあけ, 10% 水酸化カリウム (以下 KOH と記す) 水溶液で中和し, 析出した沈殿を濾取し, **7a** (102 mg) を得た。濾液を AcOEt (20 mL × 3) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去し, **7a** (合わせて, 168 mg, 39%) を得た。

Yellow sands, mp >300°C (EtOH), (lit.¹⁹⁾ >300°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 7.20 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (1H, td, *J* = 8.4, 1.0 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 6.6, 0.9 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.35 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 11.68 (1H, s), 12.42 (1H, s).

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

PPA による反応 : Table 2-2 Entry 0



130°C の PPA (19.0 g) に **6a** (540 mg, 2.00 mmol) を加え、2 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (130 mL) にあけ、10% KOH 水溶液と飽和炭酸水素カリウム (以下 KHCO₃ と記す) 水溶液で塩基性にし、析出した沈殿を濾取した。濾液は AcOEt (60 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、濾取し、**7a** (合わせて、237 mg) を得た。

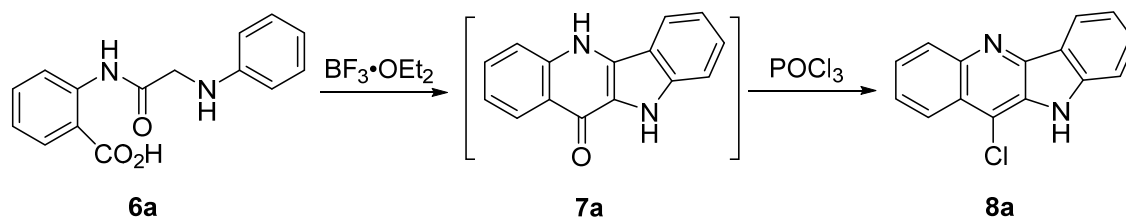
7a (237 mg, 1.01 mmol) に POCl₃ (2.80 mL, 30.0 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (229 mg) をエタノール (以下 EtOH と記す) より再結晶し黄色結晶 **8a** (25.0 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 13 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて、144 mg, 33%) を得た。

Yellow prisms, mp 219–223°C (EtOH), (lit.¹⁹⁾ 220–224°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 7.34 (1H, td, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (1H, td, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.73–7.78 (2H, m), 8.28 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.30 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.84 (1H, s).

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-2 Entry 1

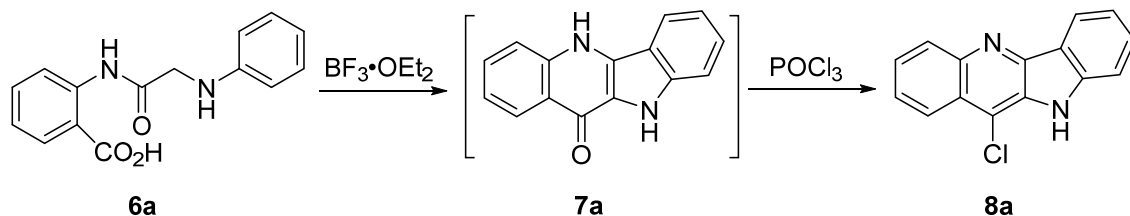


6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (60 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液と飽和 KHCO₃ 水溶液で中和し, AcOEt (120 mL × 3) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去し油状物質 **7a** (312 mg) を得た。

7a (312 mg, 1.33 mmol) に POCl₃ (4.20 mL, 45.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出して, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた黒色油状物質 (247 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (82.0 mg, 16%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-2 Entry 2

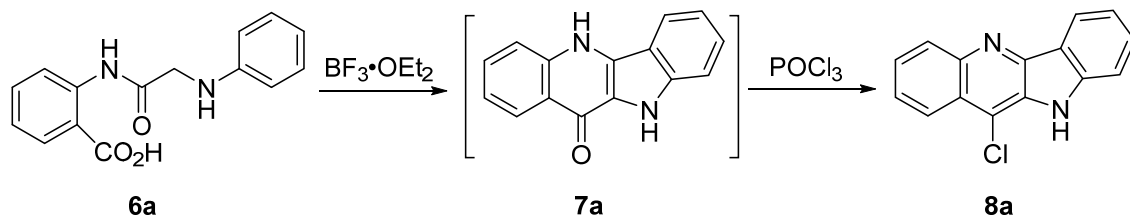


6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (5 mL, 40.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液と飽和 KHCO₃ 水溶液で中和し, AcOEt (120 mL × 3) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し黄色固体 **7a** (327 mg) を得た。

7a (327 mg, 1.40 mmol) に POCl₃ (4.40 mL, 47.2 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水 (60 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出して, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた黒色油状物質 (307 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8a** (15.0 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (113 mg, 25%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-2 Entry 3

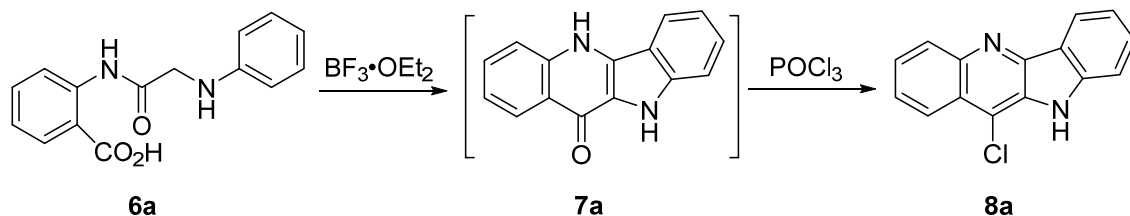


6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (10 mL, 80.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (200 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液と飽和 KHCO₃ 水溶液で中和し, 析出した沈殿を濾取した。不純物を除くため, **7a** のみを MeOH に溶解し, 減圧下溶媒を留去し茶色固体 **7a** (355 mg) を得た。

7a (355 mg, 1.52 mmol) に POCl₃ (4.70 mL, 50.4 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水 (60 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた茶色固体 (322 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8a** (72.0 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて, 173 mg, 34%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-2 Entry 4

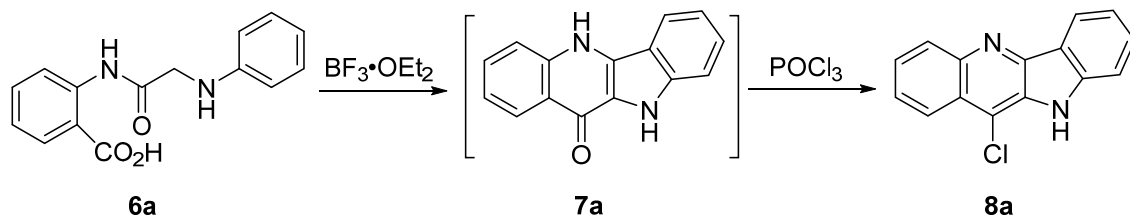


6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (15 mL, 120 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 黄色固体 **7a** (216 mg) を得た。反応液を氷水 (60 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液と飽和 KHCO₃ 水溶液で中和し, 析出した沈殿を濾取した。不純物を除くため, **7a** のみを MeOH に溶解し, 減圧下溶媒を留去し茶色固体 **7a** (176 mg) を得た。

7a (392 mg, 1.67 mmol) に POCl₃ (5.20 mL, 55.8 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた茶色固体 (335 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8a** (64.0 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色結晶 **8a** (合わせて, 189 mg, 37%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-2 Entry 5

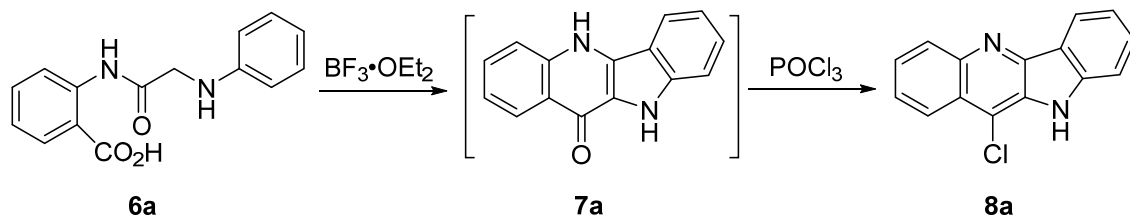


6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (20 mL, 160 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間撹拌した。反応終了後, 析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 黄色固体 **7a** (13.0 mg) を得た。反応液を氷水 (60 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液と飽和 KHCO₃ 水溶液で中和し, 析出した沈殿を濾取した。不純物を除くため, **7a** のみを MeOH に溶解し, 減圧下溶媒を留去し黒色油状物 **7a** (470 mg) を得た。

7a (483 mg, 2.06 mmol) に POCl₃ (6.60 mL, 70.8 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (94.0 mg, 18%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂による反応 : Table 2-3 Entry 1



6a (540 mg, 2.00 mmol) に氷浴上, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (15 mL, 120 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (300 mL) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 乾燥後黄色固体 **7a** (291 mg) を得た。

7a (291 mg, 1.24 mmol) に POCl_3 (3.90 mL, 41.8 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 4) で抽出した。有機層を H_2O , brine で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた茶色固体 (334 mg) を EtOH より再結晶し **8a** (109 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO_2 , hexane, $l = 14$ cm, $\phi = 2$ cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて, 173 mg, 34%) を得た。

BF₃·OEt₂による反応 : Table 2-3 Entry 2, 3

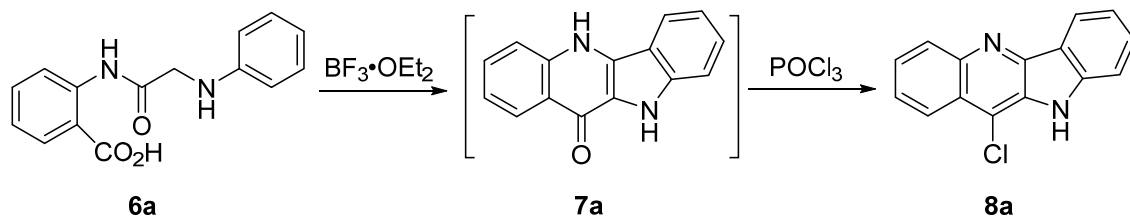
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量が 60 の場合, 3 あるいは 5 時間で反応を行い, 反応後の処理は Table 2-3 の entry 1 と同様に行い, 2 ステップで収率は 32%, 34%であった。

BF₃·OEt₂による反応 : Table 2-3 Entry 4

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量が 40 の場合, 反応時間 4 時間で, 反応後の処理は Table 2-3 の entry 1 と同様に行い, 2 ステップで収率は 34%であった。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (8a)

BF₃·OEt₂ とモレキュラーシーブス 3Å による反応 : Table 2-4 Entry 2



BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) にモレキュラーシーブス 3Å (594 mg) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (20 mL) にあけ、1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄し、黄色固体 **7a** (78mg) を得た。濾液は AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状物質 (47.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 3 溶出部より **7a** (合わせて、90.0 mg) を得た。

7a (90.0 mg, 0.38 mmol) に POCl₃ (1.20 mL, 12.9 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた固体 (57.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 20 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (34.0 mg, 27%) を得た。

BF₃·OEt₂, THF とモレキュラーシーブス 3Å による反応 : Table 2-4 Entry 3

THF (5 mL) にモレキュラーシーブス 3Å (1.20 g) を加え、BF₃·OEt₂ (5 mL, 40 mmol) に氷浴上 **6a** (270 mg, 1.00 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥後黄色固体 **7a** (155 mg) を得た。

7a (155 mg, 0.66 mmol) に POCl₃ (2.10 mL, 22.4mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られたアモルファス (135 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (97.0 mg, 38%) を得た。

BF₃·OEt₂, DCB, DCE とモレキュラーシーブス 3 Å による反応 : Table 2-4 Entry 4

DCB (1 mL) と DCE (1.30 mL) の混合溶媒にモレキュラーシーブス 3 Å (1.70 g) を加え, BF₃·OEt₂ (5 mL, 40.0 mmol) に氷浴上 **6a** (270 mg, 1.00 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水にあげ, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 黄色固体 **7a** (100 mg) を得た。濾液は AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた油状物質 (55.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 3 溶出部より **7a** (合わせて, 111 mg) を得た。

7a (111 mg, 0.47 mmol) に POCl₃ (2.10 mL, 22.4 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあげ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (105 mg, 42%) を得た。

BF₃·OEt₂, DCB と DCE による反応 : Table 2-4 Entry 5

Entry 4 のモレキュラーシーブス 3 Å を加えない条件で同様な方法で反応を行い, **7a** (163 mg) を得た。**8a** (106 mg, 42%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCE による反応 : Table 2-4 Entry 6

DCE (5 mL) に BF₃·OEt₂ (5 mL, 40.0 mmol) を加え, 氷浴上 **6a** (270 mg, 1.00 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 6 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (158 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (100 mg, 40%) を得た。

BF₃·OEt₂ と MeCN による反応 : Table 2-4 Entry 7

MeCN (5 mL) に BF₃·OEt₂ (5 mL, 40.0 mmol) を加え, 氷浴上 **6a** (270 mg, 1.00 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 9.5 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (193 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (94.0 mg, 37%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-4 Entry 8

DCB (5 mL) に BF₃·OEt₂ (5 mL, 40.0 mmol) を加え, 氷浴上 **6a** (270 mg, 1.00 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (151 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (117 mg, 46%) を得た。

BF₃·OEt₂ と *p*-Cymene よる反応 : Table 2-4 Entry 9

p-Cymene (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 3 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (61 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (46.0 mg, 36%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 10

DCB (5 mL) に BF₃·OEt₂ (2.5 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (64 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (49.0 mg, 39%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 11

DCB (7.50 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 3 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (56 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (44.0 mg, 35%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 12

DCB (0.83 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (52 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (42.0 mg, 33%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 13

DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (88.3 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (68.0 mg, 54%) を得た。

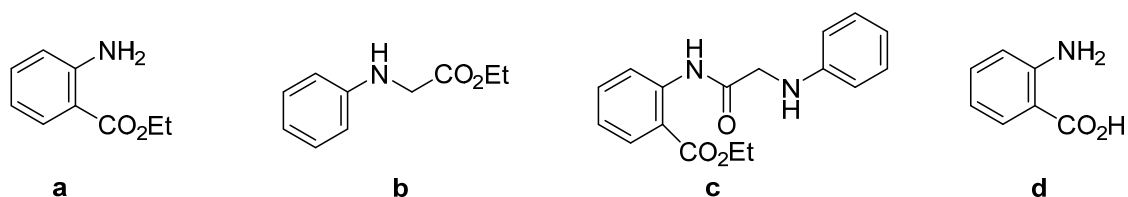
BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 14

DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、180°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (96 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (69.0 mg, 55%) を得た。

BF₃·OEt₂ と DCB よる反応 : Table 2-4 Entry 15

DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (3.80 mL, 30.0 mmol) を加え、氷浴上 **6a** (135 mg, 0.50 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 1 時間攪拌した。Entry 4 と同様な処理方法で **7a** (75 mg) を得た。同様の方法で反応を行い、**8a** (64.0 mg, 51%) を得た。

Table 2-4 における副生成物について



Ethyl 2-aminobenzoate (a) ²⁸⁾

Yellow oil

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.52 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 6.63 (2H, bs), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.24 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz).

Ethyl phenylglycinate (b)

Colorless plates, mp 55–56°C (lit.²⁹⁾ mp 56–57°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.87 (2H, s), 5.97 (1H, bs), 6.53 (2H, dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 6.56 (1H, tt, $J = 7.2, 1.2, 1.2$ Hz), 7.07 (2H, m).

Ethyl 2-[2-(phenylamino)acetamido]benzoate (c)

Yellow prisms, mp 149–152°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.49 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.60–6.64 (3H, m), 7.12 (2H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, td, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.62 (1H, td, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 11.44 (1H, s).

Anthranilic acid (d)

Colorless sands, mp 145–147°C (lit.³⁰⁾ mp 145–147°C).

¹H-NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 6.56 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.22 (1H, td, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz).

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·THF による反応 : Table 2-5 Entry 1

6a (135 mg, 0.50 mmol) を氷浴上, BF₃·THF (1.10 mL, 10.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 2 時間攪拌した。反応終了後, 氷水にあげ, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 黄色固体 **7a** (73.0 mg) を得た。濾液は AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた油状物質 (57.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 7 溶出部より **7a** (合わせて, 80.0 mg) を得た。

7a (80.0 mg, 0.34 mmol) に POCl₃ (1.10 mL, 11.6 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあげ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物 (79.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 20 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (36.0 mg, 28%) を得た。

BF₃·THF による反応 : Table 2-5 Entry 2

BF₃·THF の当量が 40 の場合, 1 時間で反応を行い, entry 1 と同様な処理方法で **7a** (75.0 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (55.0 mg, 43%) を得た。

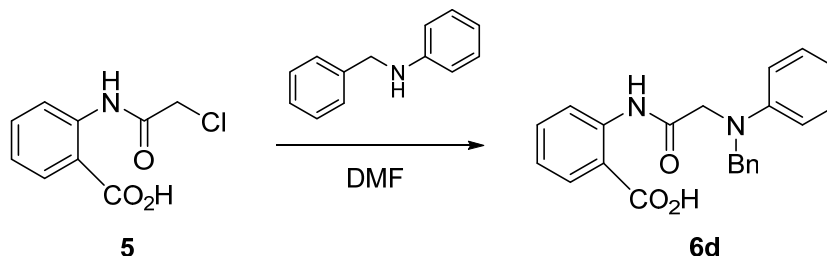
BF₃·THF による反応 : Table 2-5 Entry 3

BF₃·THF の当量が 60 の場合, 1 時間で反応を行い, entry 1 と同様な処理方法で **7a** (73.0 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (52.0 mg, 41%) を得た。

BF₃·THF と DCB による反応 : Table 2-5 Entry 4

DCB (1.30 mL), BF₃·THF の当量が 40 の場合, 1.5 時間で反応を行い, entry 1 と同様な処理方法で **7a** (60.0 mg) を得た。同様な方法で反応を行い, **8a** (57.0 mg, 45%) を得た。

2-{2-[Benzyl(phenyl)amino]acetamido}benzoic acid (**6d**)



120°C の DMF (10 mL) に **5** (2 g, 9.36 mmol) を溶解し, *N*-phenylbenzylamine (4.30 g, 23.5 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 32 時間攪拌した。反応終了後, 氷水 (100 mL) にあけ, Et₂O : hexane (1 : 1, 40 mL) を加えて攪拌し, AcOEt (100 mL × 3) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状残渣 (6.24 g) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 13 cm, φ = 4 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 2 溶出部より混合のアモルファス 1.86 g, EtOH より再結晶し無色結晶 **6d** (798 mg, 23%) を得た。

Colorless sands, mp 179–182°C.

IR (nujol): 3286, 1707, 1673, 754, 729, 692 cm⁻¹.

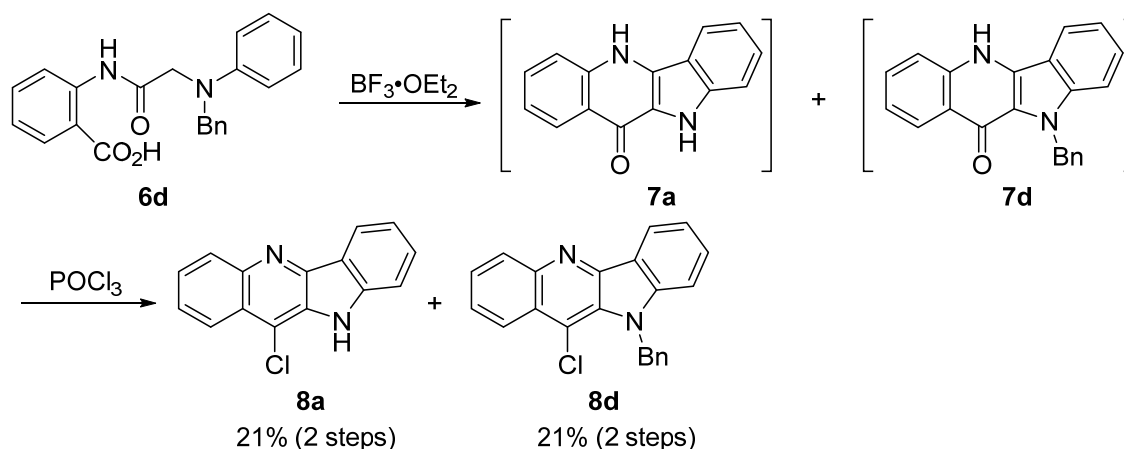
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.18 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.57–6.61 (3H, m), 6.69 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.08 (2H, td, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.20–7.32 (7H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 54.3, 56.6, 112.5, 115.9, 117.2, 119.3, 122.8, 126.7, 126.8, 128.5, 129.1, 131.2, 134.3, 138.3, 140.6, 147.5, 169.4, 169.7.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O · 1/5H₂O: C, 72.59; H, 5.65; N, 7.70. Found: C, 72.82; H, 5.54; N, 7.77.

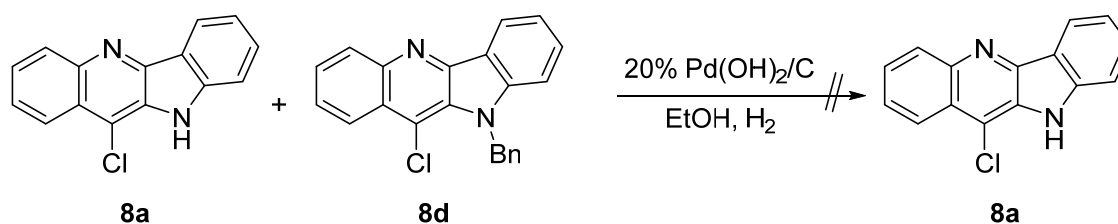
11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

6d による反応



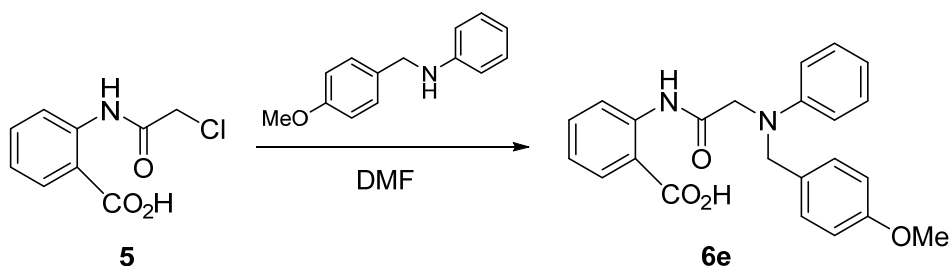
6d (200 mg, 0.55 mmol) に氷浴上, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.80 mL, 22.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気気下, 140°C で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (40 mL) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 黄色固体 **7a** と **7d** の混合物 (155 mg) を得た。

7a と **7d** の混合物 (155 mg) を POCl_3 (2.10 mL, 22.5 mmol) に加え, Ar 雰囲気気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水 (60 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (60 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を H_2O , brine で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた黒色油状物 (170 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO_2 , hexane, $l = 12$ cm, $\phi = 2$ cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色結晶 **8a** と **8d** の混合物 (70.0 mg, 42%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ より **8a** と **8d** の比率は 1 : 1 である。



8a と **8d** の混合物 (65.0 mg) を EtOH (3 mL) に溶解し, 20% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (13.0 mg) を加え, H_2 雰囲気気下, 室温で 72 時間攪拌した。反応終了後, 20% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ を自然濾過により除去し, 減圧下溶媒を留去した。 $^1\text{H-NMR}$ を測定し, **8a** を得られなかった。

2-{2-[(4-Methoxybenzyl)(phenyl)amino]acetamido}benzoic acid (6e)



5 (1.00 g, 4.68 mmol) を 120°C の DMF (5 mL) に溶解し, *N*-(4-methoxybenzyl)-aniline (2.00 g, 9.38 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 120°C で 52 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (50 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, Et₂O で 3 回洗浄した。水層を 10% 塩酸 (以下 HCl と記す) で酸性にし, AcOEt (100 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られたアモルファス (1.70 g) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 13 cm, ϕ = 2.5 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 5 溶出部より黄色結晶 **6e** (764 mg, 42%) を得た。

Yellow sands, mp 72–75°C.

IR (nujol): 3267, 1695, 1664, 1031, 821, 804, 750, 690 cm⁻¹.

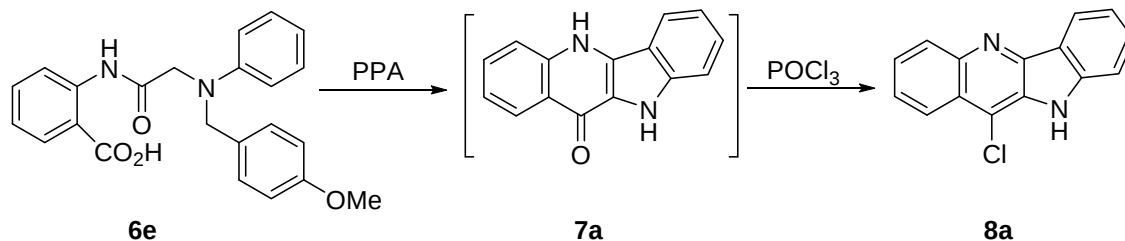
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.70 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.66 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.70 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.87 (2H, m), 7.12–7.18 (5H, m), 7.60 (1H, td, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.69 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 11.94 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 53.8, 55.0, 56.4, 112.7, 114.0, 115.9, 117.2, 119.3, 122.8, 128.2, 129.1, 129.9, 131.2, 134.3, 140.7, 147.7, 158.3, 169.4, 169.8.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₂N₂O₄: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.18. Found: C, 70.79; H, 5.64; N, 7.14.

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

6e による反応

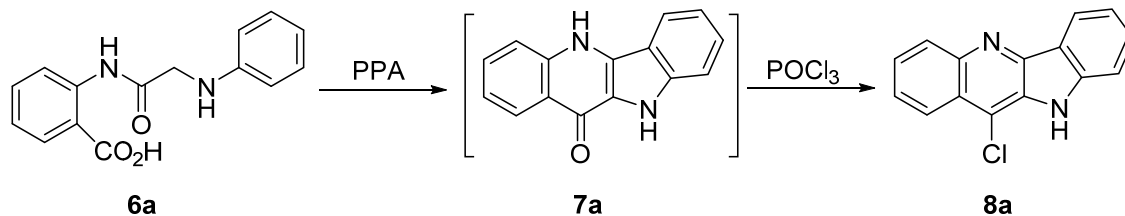


130°C の PPA (1.37 g) に **6e** (390 mg, 1.00 mmol) を加え、2 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) にあけ、10% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (100 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、**7a** (95.0 mg) を得た。

7a (95.0 mg, 0.40 mmol) に POCl₃ (1.30 mL, 13.6 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (111 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 13 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (63.0 mg, 25%) を得た。

11-Chloro-10H-indolo[3,2-b]quinoline (8a)

PPA による反応

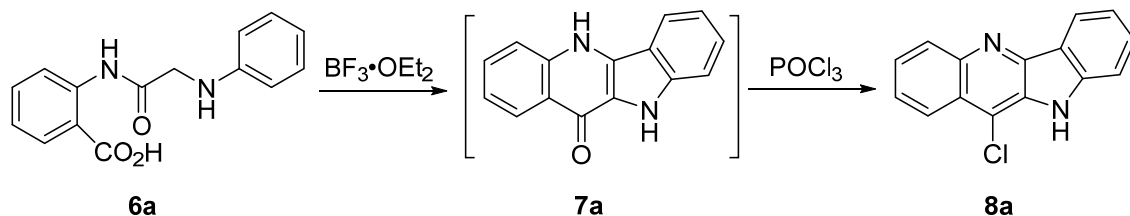


130°C の PPA (100 g) に **6a** (3.00 g, 11.1 mmol) を加え、2 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (250 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (200 mL × 3) で抽出し、有機層を水、brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、**7a** (1.89 g) を得た。

7a (1.00 g, 4.27 mmol) に POCl₃ (13.5 mL, 145 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、出来た沈殿を濾取し、粗結晶 (980 mg) を得た。濾液を AcOEt (50 mL × 3) で抽出し、H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗結晶 (21.0 mg) を得た。得られた粗結晶 (1.00 g) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8a** (467 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 13 cm, ϕ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて、641 mg, 43%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ による大量合成反応

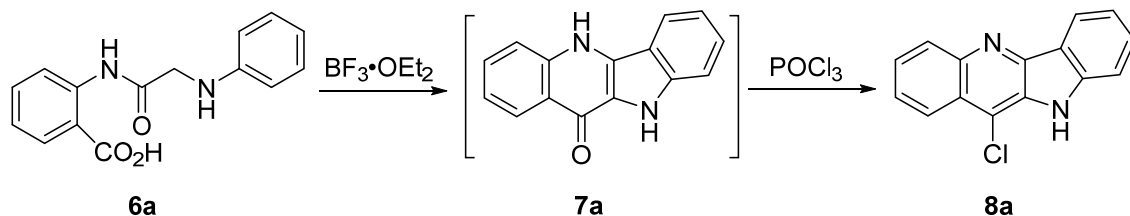


6a (10.0 g, 37.0 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (187 mL, 1.48 mol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (1.20 L) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, 水で洗浄し, 乾燥後黄色固体 **7a** (5.24 g) を得た。

7a (5.24 g, 22.3 mmol) に POCl₃ (69.4 mL, 744 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去し, 残渣を氷水 (400 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (200 mL × 4) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた茶色固体 (4.34 g) を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8a** (2.69 g) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて, 3.01 g, 32%) を得た。

11-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (**8a**)

BF₃·OEt₂ と DCB による大量合成反応

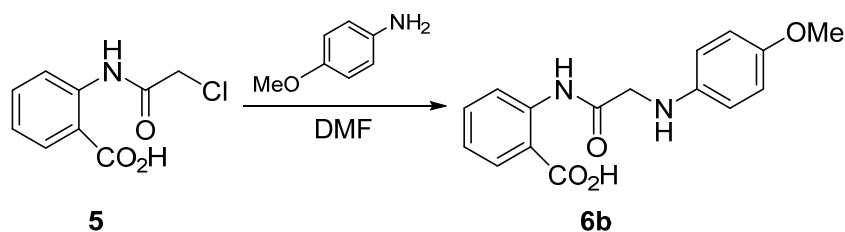


DCB (74 mL) に BF₃·OEt₂ (149 mL, 1.18 mol) を加え、氷浴上 **6a** (8.00 g, 29.6 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、140°C で 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を氷水にあげ、1 時間撹拌した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥後黄色固体 **7a** (4.42 g) を得た。濾液は AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状残渣 (57.0 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 7 溶出部より **7a** (合わせて、4.42 g) を得た。

7a (4.42 g, 18.9 mmol) に POCl₃ (60 mL, 642 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を氷水 (400 mL) にあげ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (200 mL × 4) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた茶色固体 (4.57 g) を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8a** (2.18 g) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 14 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8a** (合わせて、3.98 g, 53%) を得た。

第 2 章第 2 節に関する実験

2-[[*N*-(4-Methoxyphenyl)amino]acetamido]benzoic acid (**6b**)

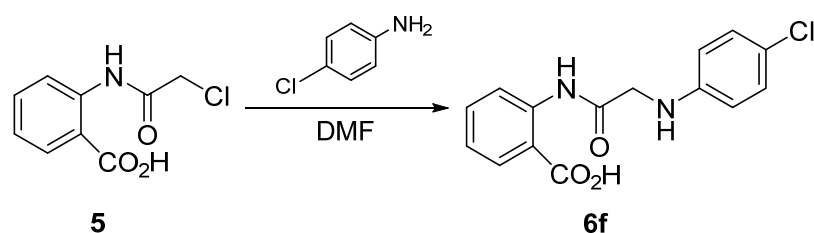


5 (8 g, 37.0 mmol) を 80°C の DMF (50 mL) に溶解し、4-anisidine (15.9 g, 130 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、120°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (250 mL) にあけ、10% KOH 水溶液で塩基性にし、CHCl₃ (120 mL × 5) で洗浄した。水層を 10% HCl 水溶液で酸性にし、析出した結晶を濾取し、無色針状結晶 **6b** (9.30 g, 84%) を得た。

Colorless needles, mp 168–171°C, (lit.³¹⁾ mp 176–178°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.62 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.53 (2H, m), 6.73 (2H, m), 7.13 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.59 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.5 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.72 (1H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz), 12.02 (1H, s), 13.46 (1H, s).

2-{2-[(4-Chlorophenyl)amino]acetamido}benzoic acid (6f**)** ³²⁾

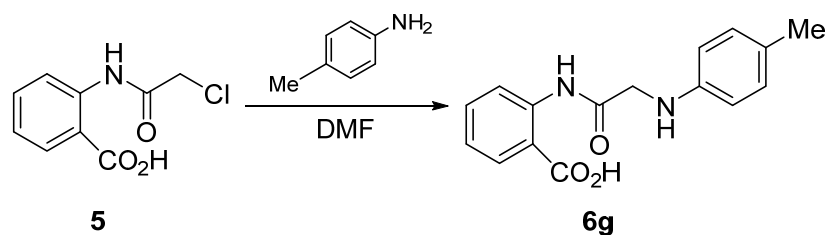


5 (6.00 g, 28.1 mmol) を 80°C の DMF (20 mL) に溶解し、4-chloroaniline (11.0 g, 86.8 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、80°C で 10 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (200 mL) にあけ、10% KOH 水溶液で塩基性にし、CHCl₃ (100 mL × 5) で洗浄した。水層を 10% HCl 水溶液で酸性にし、析出した結晶を濾取し、無色針状結晶 **6f** (5.18 g, 61%) を得た。

Colorless needles, mp 209–212°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.84 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.58–6.60 (2H, m), 6.70 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.11–7.15 (3H, m), 7.59 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.6 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.70 (1H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz), 11.95 (1H, s), 13.52 (1H, brs).

2-{2-[(4-Methylphenyl)amino]acetamido}benzoic acid (6g**)** ³³⁾

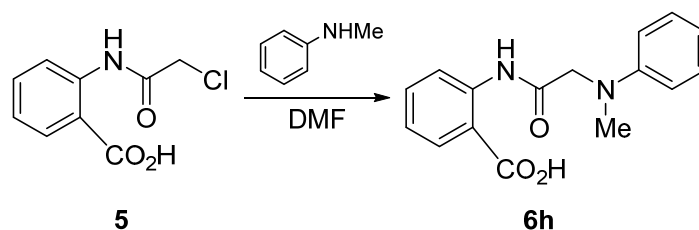


5 (4 g, 18.7 mmol) を 80°C の DMF (10 mL) に溶解し、4-toluidine (5.60 g, 52.4 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、80°C で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (60 mL) にあけ、Et₂O : hexane (1 : 1, 60 mL) を加え、攪拌した。析出した結晶を濾取し、Et₂O : hexane (1 : 1, 150 mL) で洗浄し、得られた固体を AcOEt と MeOH の混合溶媒より再結晶し無色針状結晶 **6g** (3.31 g, 62%) を得た。

Colorless needles, mp 186–190°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 2.14 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.48 (1H, brs), 6.49 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.58 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.4, 1.4 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.72 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 12.00 (1H, s), 13.46 (1H, s).

2-[[2-(Methylphenylamino)acetyl]amino]benzoic acid (6h**)** ⁹⁾



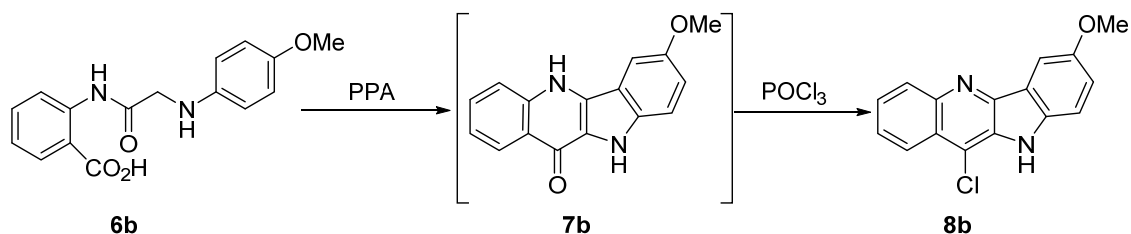
5 (3.00 g, 14.0 mmol) を 80°C の DMF (4 mL) に溶解し, *N*-methylaniline (4.87 mL, 44.8 mmol) を滴下し, Ar 雰囲気下, 12 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) にあけ, Et₂O : hexane (1 : 1, 40 mL) を加え攪拌した。析出した結晶を濾取し, Et₂O : hexane で洗浄し, 得られた固体を CHCl₃ と EtOH より再結晶し無色針状結晶 **6h** (2.90 g, 73%) を得た。

Colorless needles, mp 215–218°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.12 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.69 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.71 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (1H, td, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 7.18–7.20 (2H, m), 7.60 (1H, td, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.70 (1H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz), 11.92 (1H, s), 13.60 (1H, s).

11-Chloro-7-methoxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (8b)

PPA による反応 : Table 2-7 Entry 1



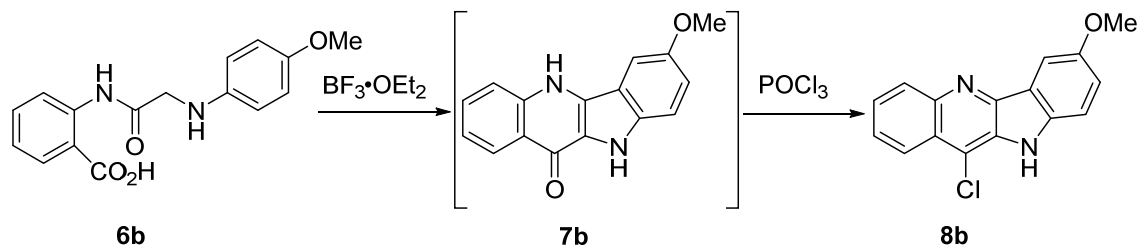
130°C の PPA (70.0 g) に **6b** (2.00 g, 6.67 mmol) を加え、4 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (400 mL) および 20% NaOH 水溶液 (200 mL) にあけ、飽和炭酸水素ナトリウム (以下 NaHCO₃ と記す) 水溶液で塩基性にし、AcOEt (100 mL × 4) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、茶色固体 **7b** (108 mg) を得た。

7b (108 mg, 0.38 mmol) に POCl₃ (1.30 mL, 13.9 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、反応液を氷水 (60 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (102 mg) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 5 溶出部より黄色プリズム状結晶 **8b** (79.0 mg, 4%) を得た。

Yellow prisms, mp 205–207°C, (lit.³¹⁾ 220–224°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.92 (3H, s), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.27 (2H, m), 11.64 (1H, s).

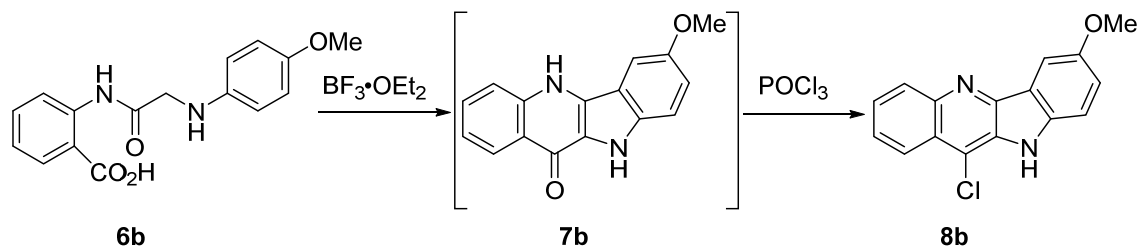
BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-7 Entry 2



6b (4.00 g, 13.3 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (67 mL, 798 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (400 mL) にあけ, 1 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, 茶色固体 **7b** (1.81 g) を得た。

7b (1.81 g, 6.8 mmol) に POCl₃ (21.7 mL, 233 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去し, 残渣を氷水 (100 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 3) で抽出した。有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (1.47 g) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8b** (189 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8b** (合わせて, 447 mg, 17%) を得た。

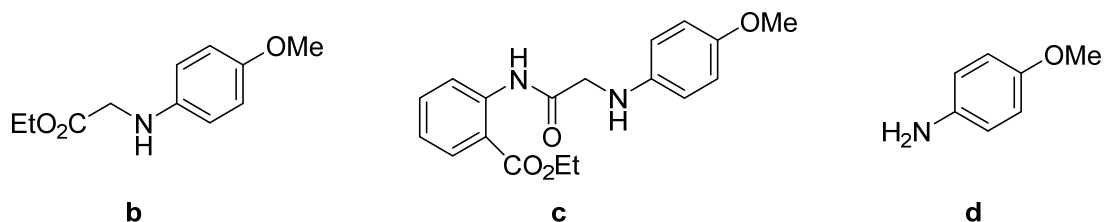
BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-7 Entry 3



DCB (5 mL) に BF₃·OEt₂ (10 mL, 80.0 mmol) を加え、**6b** (601 mg, 2.00 mmol) に Ar 雰囲気下、140°C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) にあけ、1 時間撹拌し、析出した結晶を濾取し、黄色固体 **7b** (216 mg) を得た。濾液を AcOEt (60 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部より副生成物を得た。

7b (216 mg, 0.82 mmol) に POCl₃ (2.60 mL, 27.9 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (60 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (235 mg) を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8b** (57.0 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8b** (合わせて、132 mg, 23%) を得た。

Table 2-6 における副生成物について



Ethyl (4-methoxyphenyl)glycinate (b) ³⁵⁾

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.58–6.61 (2H, m), 6.73–6.77 (2H, m).

Ethyl 2-{2-[(4-methoxyphenyl)amino]acetamido}benzoate (c)

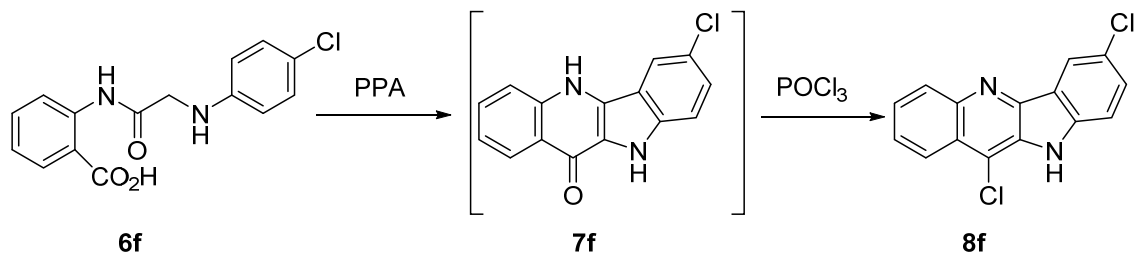
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.76 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.14 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 6.54–6.57 (2H, m), 6.73–6.75 (2H, m), 7.16 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.62 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.64 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 11.50 (1H, s).

4-Methoxyaniline (d) ³⁶⁾

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 3.61 (3H, s), 6.49–6.52 (2H, m), 6.62 (2H, bs), 6.63–6.65 (2H, m).

7,11-Dichloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (8f) ³²⁾

PPA による反応 : Table 2-8 Entry 1



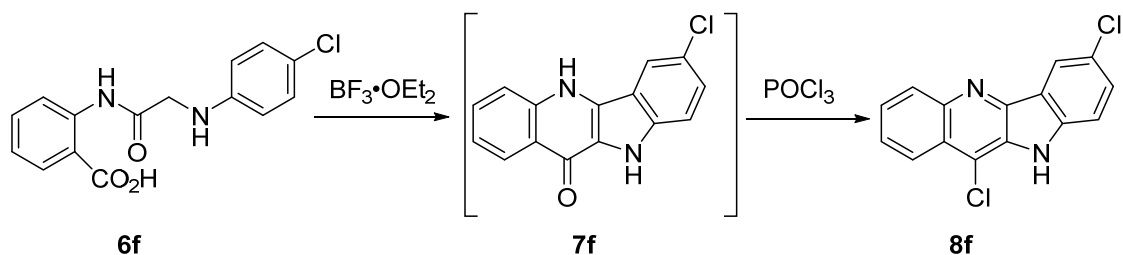
130°C の PPA (100 g) に **6f** (3.00 g, 9.84 mmol) を加え、9 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (200 mL) および 20 % NaOH 水溶液 (400 mL) に加え塩基性にし、析出した沈殿を濾取し、灰色固体 **7f** (2.46 g) を得た。

7f (1.30 g, 4.84 mmol) に POCl₃ (15.2 mL, 163 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、4 時間還流した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (150 mL × 3) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (951 mg) を EtOH と AcOEt の混合溶媒より再結晶し黄色結晶 **8f** (658 mg, 45%) を得た。

Yellow sands, mp 242–246°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 7.64 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.70 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 7.75–7.80 (2H, m), 8.26–8.34 (2H, m), 8.34 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 12.01 (1H, s).

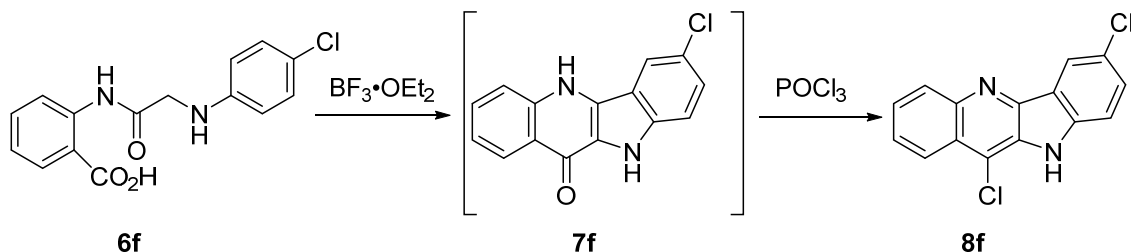
BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-8 Entry 2



6f (1.00 g, 3.28 mmol) に氷浴上 BF₃·OEt₂ (16.6 mL, 132 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間撹拌した。反応終了後, 析出した沈殿を濾取し, 黄色固体 **3** (130 mg) を得た。濾液を氷水 (200 mL) にあけ, 10% KOH 水溶液で中和し, AcOEt (50 mL × 4) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 茶色油状物質 **7f** (合わせて, 1.11 g) を得た。

7f (1.11 g, 4.13 mmol) に POCl₃ (13 mL, 139 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去し, 残渣を氷水 (100 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL × 3) で抽出した。有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶 (948 mg) を EtOH と AcOEt の混合溶媒より再結晶し黄色結晶 **8f** (132 mg) を得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 15 溶出部を EtOH と AcOEt より再結晶し黄色砂状結晶 (合わせて, 159 mg, 17%) を得た。

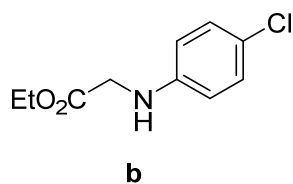
BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-8 Entry 3



DCB (5 mL) に BF₃·OEt₂ (10 mL, 80.0 mmol) を加え, **6f** (609 mg, 2.00 mmol) に Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) にあけ, 1 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, 黄色固体 **7f** (70.0 mg) を得た。濾液を AcOEt (60 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, l = 14 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部より **7f** (合わせて, 78.0 mg) および副生成物を得た。

7f (78.0 mg, 0.29 mmol) に POCl₃ (919 μL, 9.90 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 氷水にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (30 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物 (73.0 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8f** (20.0 mg) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, l = 14 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 60 溶出部を EtOH より再結晶し黄色プリズム状結晶 **8f** (合わせて, 43.0 mg, 7%) を得た。

Table 2-7 における副生成物について



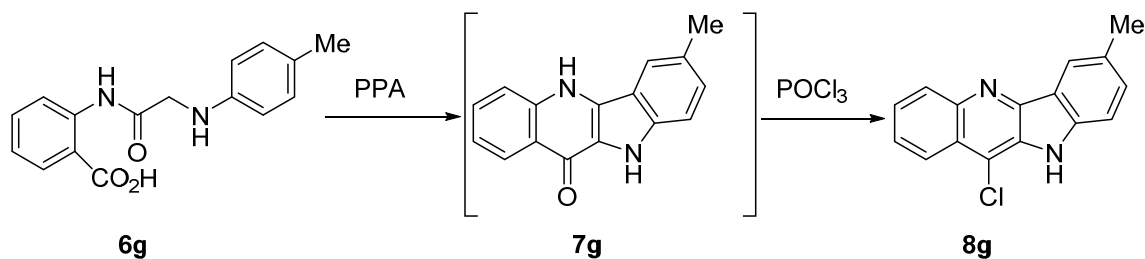
Ethyl (4-chlorophenyl)glycinate (b**)** ³⁶⁾

Yellow plates, mp 92–93°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.88 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.19 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 6.53–6.56 (2H, m), 7.08–7.10 (2H, m).

11-Chloro-7-methyl-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline (8g)

PPA による反応 : Table 2-9 Entry 1



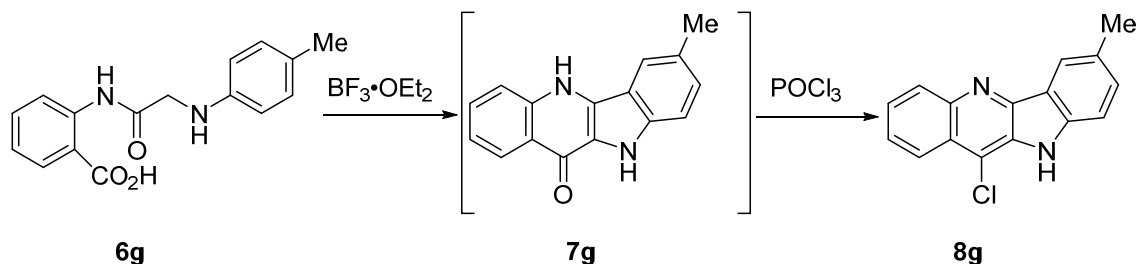
130°C の PPA (5.00 g) に **6g** (142 mg, 0.50 mmol) を加え、1 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (50 mL) および 20% NaOH 水溶液で塩基性にし、析出した沈殿を濾取し、黒色固体 (133 mg) を得た。濾液を AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、**7g** (合わせて、141 mg) を得た。

7g (141 mg, 0.57 mmol) に POCl₃ (1.80 mL, 19.4 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水にあげ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 1 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 10–1 : 4 溶出部より黄色砂状結晶 **8g** (53.0 mg, 40%) を得た。

Yellow sands, mp 206–208°C, [lit. ³³⁾ mp 210–212°C (by column chromatography)].

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 2.52 (3H, s), 7.49–7.53 (2H, m), 7.74 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.68 (1H, s).

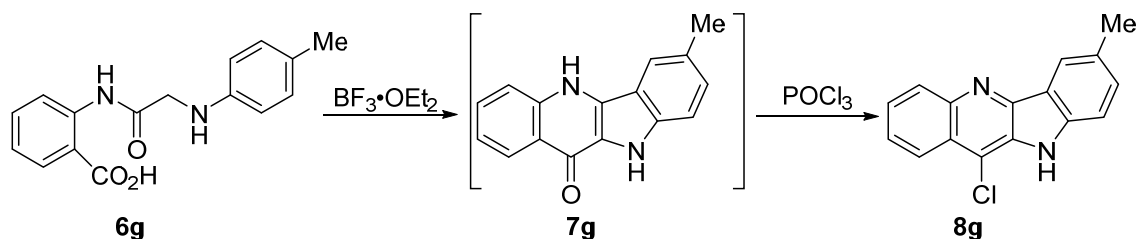
BF₃·OEt₂による反応 : Table 2-9 Entry 2



6g (2.80 g, 9.85 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (49.2 mL, 392 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (150 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液と飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し, 析出した固体を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色固体 **7g** (1.51 g) を得た。

7g (1.00 g, 4.03 mmol) に POCl₃ (12.7 mL, 136 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去した。残渣を氷水 (200 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, 2 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, H₂O で洗浄し, 得られた固体 (848 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8g** (236 mg) 得た。母液の残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, ϕ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10–1 : 4 溶出部を EtOH より再結晶し黄色砂状結晶 **8g** (合わせて, 583 mg, 34%) を得た。

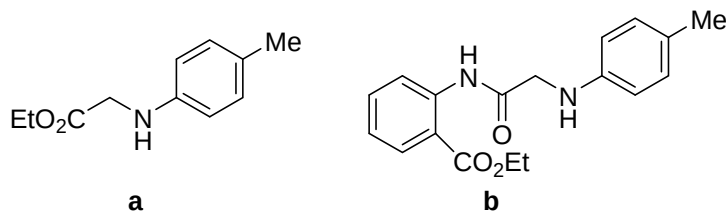
BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-8 Entry 2



DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え, **6g** (142 mg, 0.50 mmol) に Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間撹拌した。反応終了後, 反応液を氷水にあげ, 1 時間撹拌した。析出した結晶を濾取し, 黄色固体 **7g** (70.6 mg) を得た。濾液を AcOEt (60 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部より **7g** (合わせて, 75.6 mg) および副生成物を得た。

7g (75.6 mg, 0.34 mmol) に POCl₃ (951 μL, 10.2 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去した。残渣を氷水にあげ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, 2 時間撹拌した。析出した沈殿を濾取し, H₂O で洗浄し, 得られた固体 (93 mg) を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8g** (19.0 mg) 得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 20 溶出部より **8g** (合わせて, 54.0 mg, 40%) を得た。

Table 2-8 における副生成物について



Ethyl 4-tolylglycinate (**a**)³⁵⁾

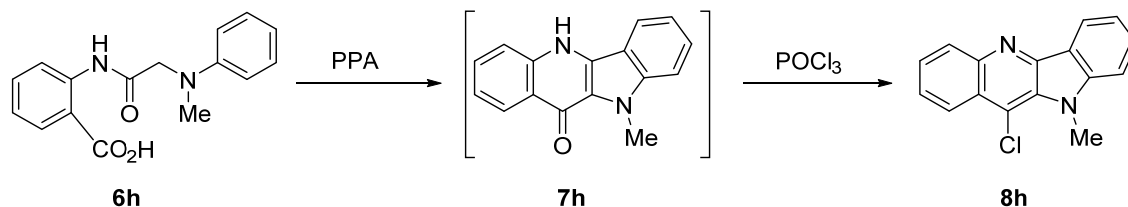
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.14 (3H, s), 3.83 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.74 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.44 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ethyl 2-[2-(4-tolylamino)acetamido]benzoate (**b**)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.22 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 3.78 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.30 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 6.51 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (1H, td, *J* = 7.6, 0.9 Hz), 7.62 (1H, td, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 11.48 (1H, s).

11-Chloro-10-methyl-10H-indolo[3,2-b]quinoline (8h) ⁹⁾

PPA による反応 : Table 2-10 Entry 1



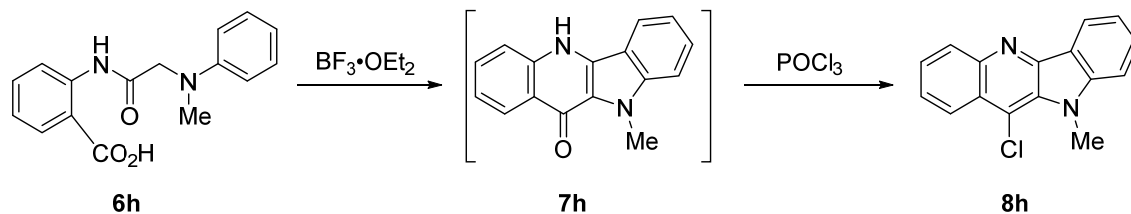
130°C の PPA (5.00 g) に **6h** (142 mg, 0.50 mmol) を加え、1 時間メカニカルスターラーにて攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、析出した沈殿を濾取し、黄色固体 (6.00 mg) を得た。濾液を AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、**7h** (合わせて、96.0 mg) を得た。

7h (96.0 mg, 0.39 mmol) に POCl₃ (1.20 mL, 13.3 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、氷水にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、AcOEt (40 mL × 3) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を EtOH より再結晶し黄色砂状結晶 (37.0 mg) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 1 cm) に付し、AcOEt : hexane = 1 : 10–1 : 4 溶出部より黄色砂状結晶 **8h** (合わせて、75.0 mg, 56%) を得た。

Yellow sands, mp 158–161°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.27 (3H, s), 7.39 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.74–7.79 (4H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

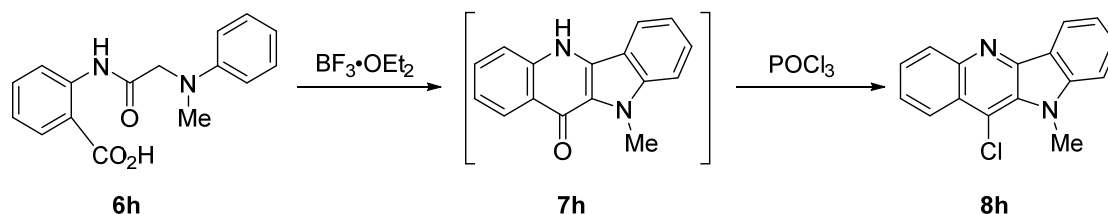
BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-10 Entry 2



6h (2.00 g, 7.03 mmol) に氷浴上, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (36.4 mL, 281 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 3 時間撹拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液と飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し, 析出した固体を濾取し, 黄色固体 **7h** (1.87 g, 100%) を得た。

7h (1.50 g, 6.04 mmol) に POCl_3 (22.7 mL, 244 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒留去した。残渣を氷水 (100 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (100 mL $\times$ 4) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。粗結晶 (1.35 g) を EtOH より再結晶し黄色砂状結晶 **8h** (897 mg, 56%) を得た。

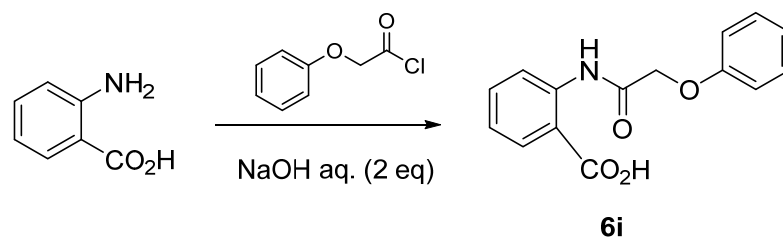
BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-10 Entry 3



DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え, **6h** (142 mg, 0.50 mmol) に Ar 雰囲気下, 140°C で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水にあげ, 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, 黄色固体 **7h** (105 mg) を得た。濾液を AcOEt (30 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 3 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部より **7h** (合わせて, 110 mg) を得た。

7h (110 mg, 0.44 mmol) に POCl₃ (1.40 mL, 15.0 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去し, 得られた残渣を氷水にあげ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, 2 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, H₂O で洗浄し, 得られた固体を EtOH より再結晶し黄色結晶 **8g** (79.0 mg) 得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 2 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 20 溶出部より **8h** (合わせて, 99.0 mg, 74%) を得た。

2-[(2-Phenoxyacetyl)amino]benzoic acid (6i**)** ³⁷⁾



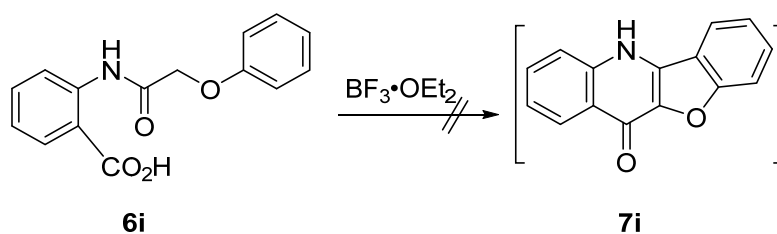
NaOH (1.74 g, 43.5 mmol) を H₂O (100 mL) に溶解し、氷浴上 anthranilic acid (3 g, 21.9 mmol) と phenoxyacetyl chloride (3.73 g, 21.9 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を 2N HCl 水溶液で酸性にし、AcOEt (100 mL × 3) で抽出し、有機層を H₂O, brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗結晶 (4.99 g) を AcOEt より再結晶し無色針状結晶 **6i** (4.05 g, 68%) を得た。

Colorless needles, mp 194–197°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.73 (2H, s), 7.02 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (2H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz), 7.19 (1H, td, *J* = 7.2, 1.0 Hz), 7.33–7.37 (2H, m), 7.64 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 8.02 (1H, dd, s, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.71 (1H, dd, s, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 12.19 (1H, s), 13.80 (1H, s).

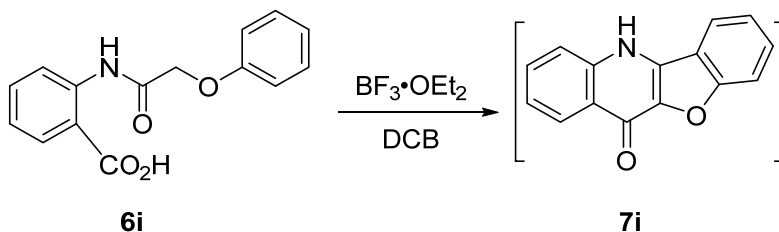
Benzofuro[3,2-*b*]quinolin-11(5*H*)-one (7i)

BF₃·OEt₂ による反応 : Table 2-11 Entry 1



6i (1.00 g, 3.68 mmol) に氷浴上, BF₃·OEt₂ (18.6 mL, 18.6 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 3 時間還流した。反応終了後, 反応液を氷水 (160 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で中和し, AcOEt (60 mL × 3) で抽出し, 有機層を H₂O, brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 固体 (374 mg) を得た。¹H-NMR より化合物 **6i** のエチルエステル体を多く得た。

BF₃·OEt₂ と DCB による反応 : Table 2-11 Entry 2

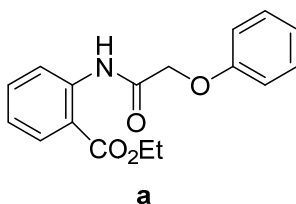


DCB (1.30 mL) に BF₃·OEt₂ (2.50 mL, 20.0 mmol) を加え, **6i** (136 mg, 0.50 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 140°C で 15 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水にあげ, 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, 黄色固体 **7i** (5 mg) を得た。濾液を AcOEt (30 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, *l* = 12 cm, φ = 1 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 10 溶出部より **7i** (合わせて, 11 mg, 9%) を得た。

Yellow sands, mp > 300°C (dec.).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 7.36–7.39 (1H, m), 7.51 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.70 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

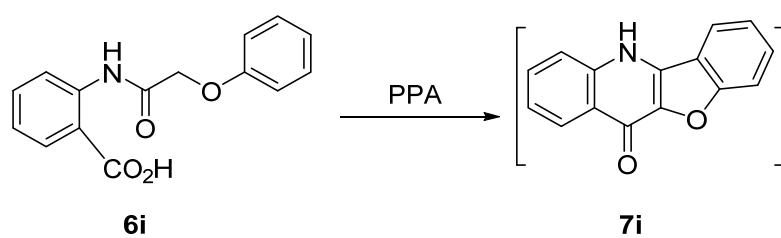
Table 2-11 における副生成物について



Ethyl 2-(2-phenoxycarbonylamino)benzoate (a)

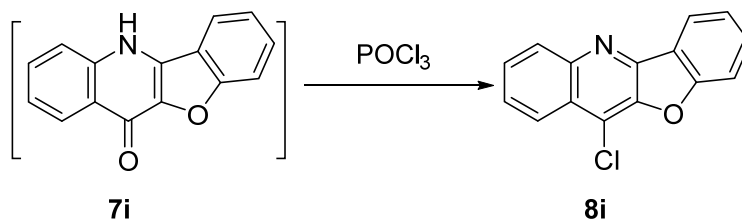
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.74 (2H, s), 7.02 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.0 Hz), 7.09–7.11 (2H, m), 7.22 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.33–7.38 (2H, m), 7.66 (1H, td, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 8.16 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 8.63 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 11.75 (1H, s).

PPA による反応



130°C の PPA (66.0 g) に **6i** (2.00 g, 7.36 mmol) を加え, 12 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水 (300 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で中和し, 析出した固体を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色砂状結晶 **7i** (1.76 g, 100%) を得た。

11-Chlorobenzofuro[3,2-*b*]quinoline (**8i**)



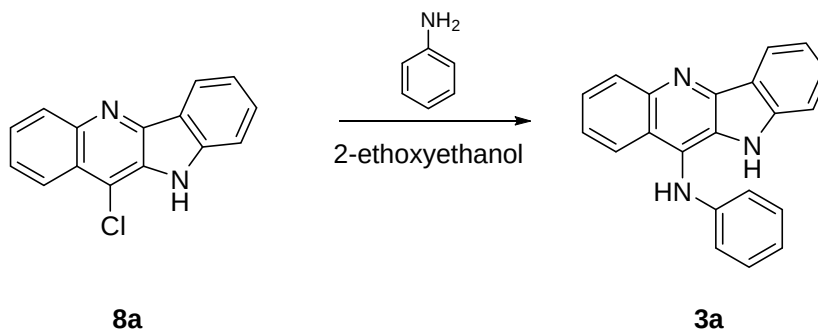
7i (118 mg, 0.50 mmol) に POCl_3 (1.58 mL, 16.9 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去した。残渣を氷水 (60 mL) にあけ, 20% NaOH 水溶液で塩基性にし, AcOEt (40 mL $\times$ 4) で抽出した。有機層を H_2O , brine で洗浄し, 無水 MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた無色固体を EtOH より再結晶し無色針状結晶 **8i** (76.0 mg) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO_2 , $l=12$ cm, $\phi=1$) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 20 溶出部より **8i** (合わせて, 89.0 mg, 70%) を得た。

Colorless needles, mp 157–159°C, (lit.³⁸) mp 157–158°C).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 7.60 (1H, td, $J=7.5, 0.6$ Hz), 7.82 (1H, ddd, $J=8.4, 7.5, 1.2$ Hz), 7.84 (1H, ddd, $J=8.1, 6.9, 1.4$ Hz), 7.90 (1H, ddd, $J=8.4, 7.2, 1.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.35 (2H, d, $J=7.8$ Hz).

第 3 章第 1 節に関する実験

N-Phenyl-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (**3a**)



8a (300 mg, 1.18 mmol) を 2-ethoxyethanol (4.00 mL) に溶解し, aniline (150 μ L, 1.65 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。Aniline (150 μ L, 1.70 mmol) を追加し, 3 時間還流した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) と飽和 KHCO_3 水溶液 (60 mL) にあけ, MeOH を (2 mL) 加え, 2 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H_2O で洗浄し, 得られた黒色結晶 **3a** (388 mg) をカラムクロマトグラフィー (230–400 mesh, SiO_2 , hexane, $l = 12$ cm, $\phi = 2.5$ cm) に付し, $\text{AcOEt} : \text{hexane} = 1 : 5$ 溶出部より黄色プリズム状結晶 **3a** (265 mg, 72%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow prisms, mp 253–258°C (dec.).

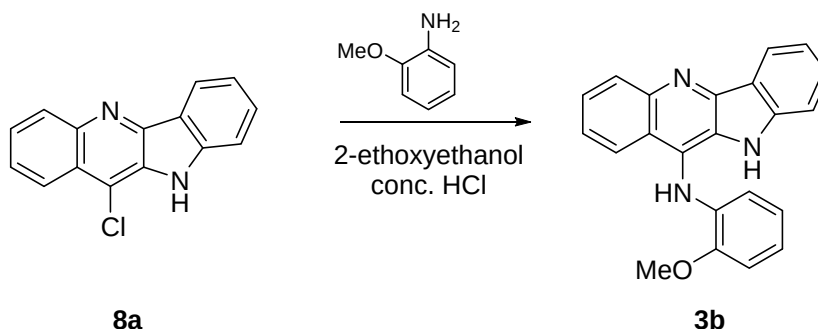
IR (nujol): 3430, 750, 690 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 6.76 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.20 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, td, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.55 (1H, td, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.65 (1H, td, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 8.19 (2H, td, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.71 (1H, s), 10.66 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 111.9, 115.2, 119.1, 119.3, 121.1, 121.6, 122.3, 122.8, 123.9, 126.1, 126.1, 126.2, 129.0, 129.2, 129.3, 143.4, 144.5, 144.8, 146.5.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 81.53; H, 4.89; N, 13.58. Found: C, 81.50; H, 4.70; N, 13.53.

***N*-(2-Methoxyphenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3b)**



8a (250 mg, 0.99 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し、2-anisidine (133 μ L, 1.19 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、3 時間還流した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ、1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、H₂O と Et₂O で洗浄し、黄色砂状結晶 **3b** (192 mg, 57%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 207–210°C (dec.).

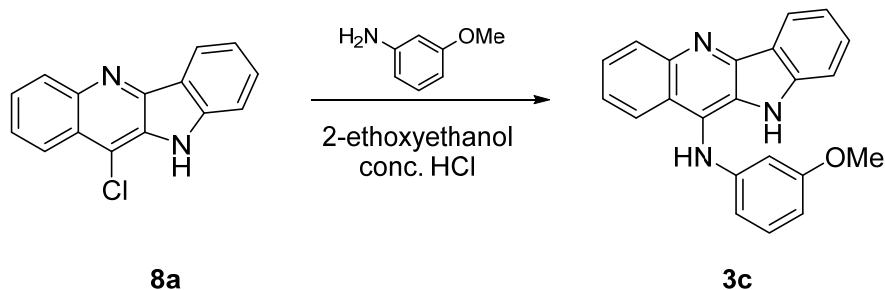
IR (CHCl₃): 3445, 3420 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.97 (3H, s), 6.14 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 6.63 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.80 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.26 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.44 (1H, td, J = 6.6, 1.2 Hz), 7.57 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.62 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.54, 7.98, 8.20, 8.32 (each 1H, each d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 10.96 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 55.7, 111.0, 111.9, 113.6, 119.3, 119.4, 120.6, 121.2, 121.6, 122.5, 123.0, 123.8, 126.0, 126.3, 127.1, 129.2, 129.3, 134.2, 143.5, 144.9, 146.4, 148.0.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O·1/3H₂O: C, 76.50; H, 5.16; N, 12.17. Found: C, 76.41; H, 4.92; N, 12.08.

***N*-(3-Methoxyphenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3c)**



8a (250 mg, 0.99 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 3-anisidine (133 μ L, 1.19 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL) にあけ, 1 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, Et_2O で洗浄し, 黄色砂状結晶 **3c** (217 mg, 64%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 190–196°C (dec.).

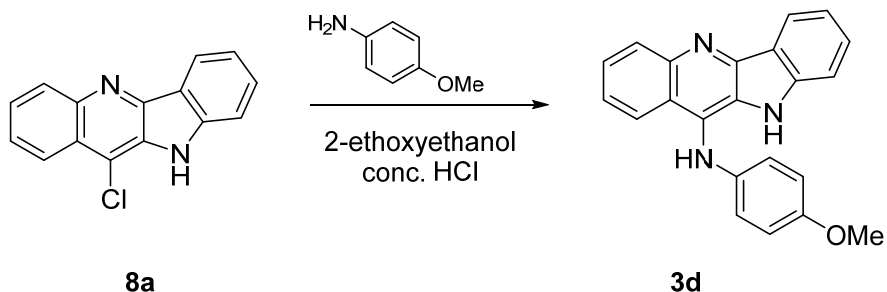
IR (nujol): 3400 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 3.65 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (1H, td, $J = 6.0, 1.8$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.8, 0.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.78 (1H, s), 10.68 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 54.8, 101.3, 104.8, 108.0, 112.0, 119.4, 121.2, 121.3, 122.8, 124.0, 125.9, 126.4, 128.9, 129.4, 129.8, 143.4, 144.5, 145.6, 146.1, 160.2.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 75.84; H, 5.21; N, 12.06. Found: C, 75.51; H, 4.89; N, 11.98.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3d)**



8a (250 mg, 0.99 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し、4-anisidine (146 mg, 1.19 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、3 時間還流した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ、1 時間攪拌し、結晶を濾取し、H₂O と Et₂O で洗浄して、黄色砂状結晶 **3d** (267 mg, 79%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 225–228°C (dec.).

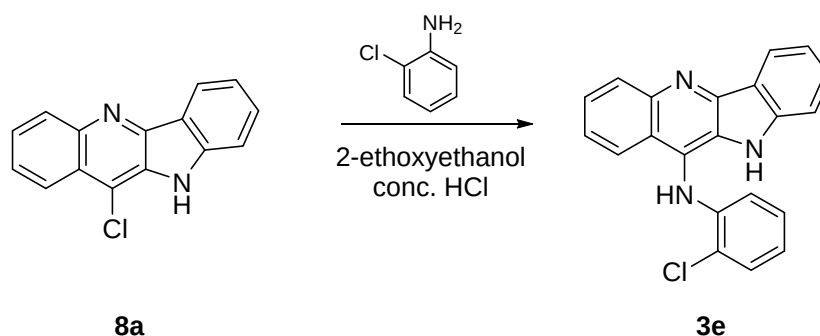
IR (nujol): 3380, 3350 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.70 (3H, s), 6.78 (2H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz), 6.85 (2H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz), 7.24 (1H, td, *J* = 6.0, 4.2 Hz), 7.47 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.2 Hz), 7.54 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.62 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz), 8.16 (1H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz), 8.21 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.53 (1H, s), 10.34 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 55.3, 112.0, 114.4, 117.8, 119.2, 121.05, 121.2, 121.6, 122.8, 123.4, 124.3, 126.2, 127.6, 129.1, 129.1, 137.2, 143.1, 145.0, 146.2, 153.4.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O·1/4H₂O: C, 76.84; H, 5.13; N, 12.22. Found: C, 76.89; H, 4.88; N, 11.94.

***N*-(2-Chlorophenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3e)**



8a (200 mg, 0.79 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 2-chloroaniline (105 μ L, 1.00 mmol) および濃塩酸 (3 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 12 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) と MeOH (2 mL) にあけ, 40 分間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H_2O と Et_2O で洗浄し, 黄色結晶 **3e** (178 mg, 65%) を得た。100 mg を CHCl_3 より再結晶し黄色砂状結晶 **3e** (58.0 mg, 38%) を得た。

Yellow sands, mp 252–258°C (dec.).

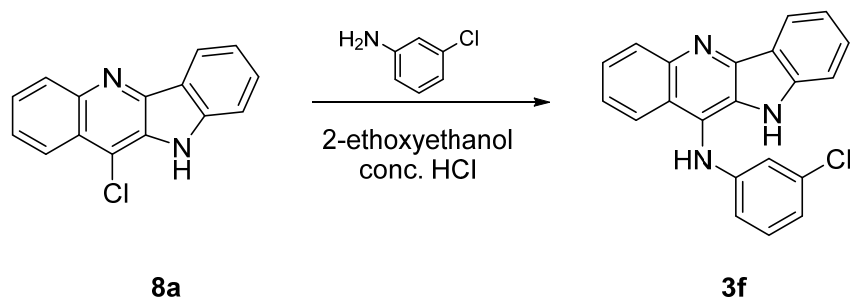
IR (nujol): 3380, 3400 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 6.18 (1H, brs), 6.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (1H, td, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.11 (1H, brs), 8.23 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.12 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 111.9, 115.3, 119.5, 119.9, 120.2, 121.3, 121.38, 122.7, 123.0, 124.5, 125.1, 126.3, 127.8, 128.0, 129.1, 129.7, 141.7, 143.7, 144.6, 146.6.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$: C, 73.36; H, 4.10; N, 12.22. Found: C, 72.98; H, 3.93; N, 12.17.

***N*-(3-Chlorophenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3f)**



8a (200 mg, 0.79 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 3-chloroaniline (105 μ L, 1.00 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) と MeOH (2 mL) にあけ, 40 分間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H_2O と Et_2O で洗浄し, 黄色固体 **3f** (200 mg, 73%) を得た。80.0 mg を EtOH と CHCl_3 の混合溶媒より再結晶し黄色砂状結晶 **3f** (71.0 mg, 65%) を得た。

Yellow sands, mp 245–246°C (dec.).

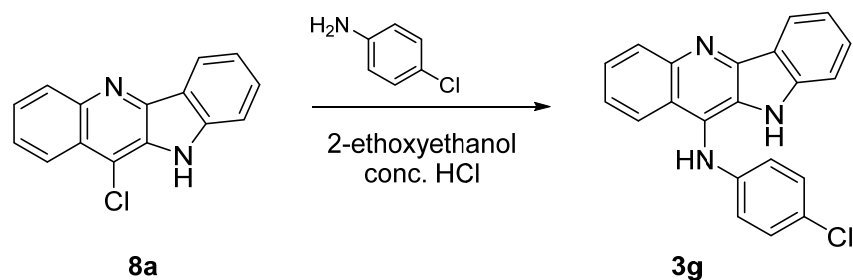
IR (nujol): 3400 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 6.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.54–7.60 (3H, m), 7.69 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.04 (1H, brs), 10.82 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 112.0, 113.1, 114.6, 118.3, 119.5, 121.2, 121.5, 122.5, 122.6, 124.4, 124.7, 126.3, 126.5, 129.3, 129.6, 130.7, 133.6, 143.6, 144.7, 146.3, 146.7.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.10; H, 4.23; N, 12.01. Found: C, 71.89; H, 3.92; N, 11.91.

***N*-(4-Chlorophenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (3g)**



8a (300 mg, 1.18 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 4-chloroaniline (181 mg, 1.42 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL) にあけ, 1 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H_2O と Et_2O で洗浄し, 黄色砂状結晶 **3g** (182 mg, 45%) を得た。

Yellow sands, mp 217–222°C (dec.).

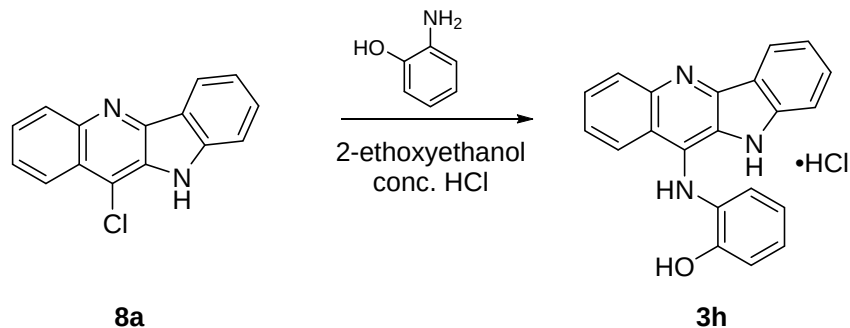
IR (CHCl_3): 3650, 3420 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (1H, td, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.53–7.57 (3H, m), 7.66 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.6, 1.5$ Hz), 8.19–8.21 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.91 (1H, s), 10.66 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 112.0, 116.5, 119.4, 121.2, 121.5, 122.2, 122.4, 122.6, 124.2, 125.4, 125.8, 126.3, 128.8, 129.2, 129.4, 143.3, 143.5, 144.8, 146.6.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.10; H, 4.23; N, 12.01. Found: C, 72.07; H, 3.95; N, 11.87.

2-[(10*H*-Indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol hydrochloride (3h**)**



8a (200 mg, 0.79 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 2-aminophenol (120 mg, 1.10 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 反応液を氷水 (100 mL) にあけ, 2 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 結晶 **3h** (232 mg, 81%) を得た。89 mg を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3h** (63.0 mg, 57%) を得た。

Yellow sands, mp 192–196°C (dec.)

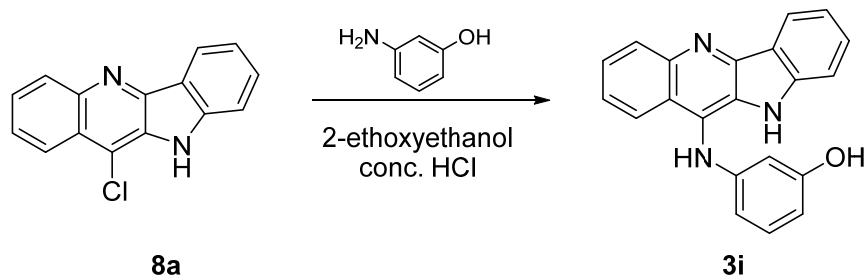
IR (nujol): 3420 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.96 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.94 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.27, 8.46 (each 1H, each d, each *J* = 8.4 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 10.00, 10.33, 10.81 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 113.20, 114.31, 115.10, 116.78, 118.98, 119.44, 119.64, 120.45, 122.74, 123.74, 124.12, 126.14, 126.36, 128.32, 131.02, 131.38, 133.42, 136.30, 141.46, 141.79, 152.11.

HRMS—FAB (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₆N₃O, 326.1293; found, 326.1268.

3-[(10*H*-Indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (**3i**)



8a (200 mg, 0.79 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 3-aminophenol (120 mg, 1.08 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) と MeOH (2 mL) にあけ, 攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, **5** (257 mg, 99%) を得た。127 mg を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3i** (80.0 mg, 63%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 262–267°C (dec.).

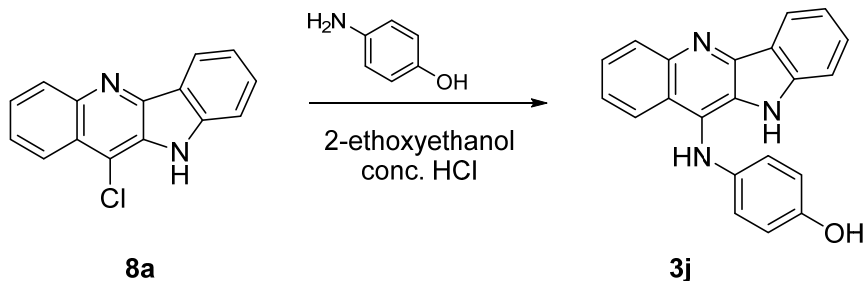
IR (nujol): 3380, 3200 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.68 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.71 (1H, s), 7.21 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.66–7.69 (3H, m), 7.96 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.35, 8.54, (each 1H, each d, each *J* = 8.4 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 9.69, 10.51, 10.92 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 102.4, 106.8, 106.9, 112.1, 119.3, 121.2, 121.3, 122.2, 122.2, 122.9, 123.1, 126.1, 126.4, 127.7, 129.4, 129.7, 143.4, 144.5, 145.6, 146.0, 158.2.

Anal. Calcd for C₂₁H₁₅N₃O·1/2H₂O: C, 75.43; H, 4.82; N, 12.57. Found: C, 75.49; H, 4.55; N, 12.38.

4-[(10*H*-Indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (3j**)**



8a (300 mg, 1.18 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 3-aminophenol (180 mg, 1.65 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) と MeOH (2 mL) にあけ, 攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色砂状結晶 **3j** (206 mg, 54%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 249–251°C (dec.).

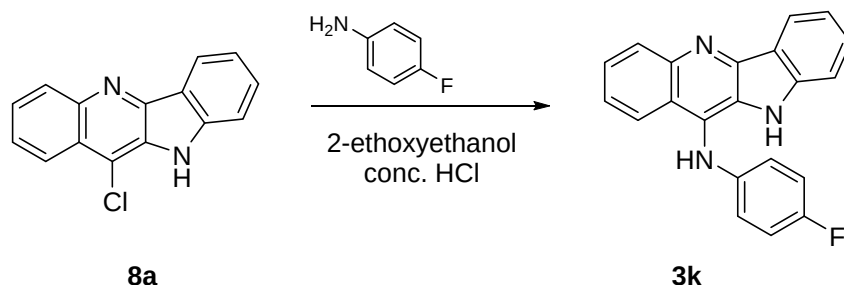
IR (nujol): 3440, 3300 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.68, 6.73, (each 2H, each d, each *J* = 9.0 Hz), 7.23 (1H, ddd, *J* = 8.1, 5.7, 2.6 Hz), 7.44 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.52–7.54 (2H, m), 7.61 (1H, td, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 8.14, 8.22 (each 1H, each d, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.44, 8.97, 10.20 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 112.1, 115.7, 118.8, 119.2, 120.6, 121.0, 121.6, 122.9, 123.2, 123.6, 126.1, 128.5, 129.0, 135.4, 143.0, 144.9, 145.8, 151.8.

HRMS – FAB (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₆N₃O, 326.1293; found, 326.1310.

***N*-(4-Fluorophenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (**3k**)**



8a (200 mg, 0.79 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し、4-fluoroaniline (122 mg, 1.10 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、2 時間還流した。反応終了後、反応液を氷水 (100 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ、MeOH (3 mL) 加え、攪拌し、析出した結晶を濾取し、H₂O で洗浄し、黄色砂状結晶 **3k** (174 mg, 67%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 223–226°C (dec.).

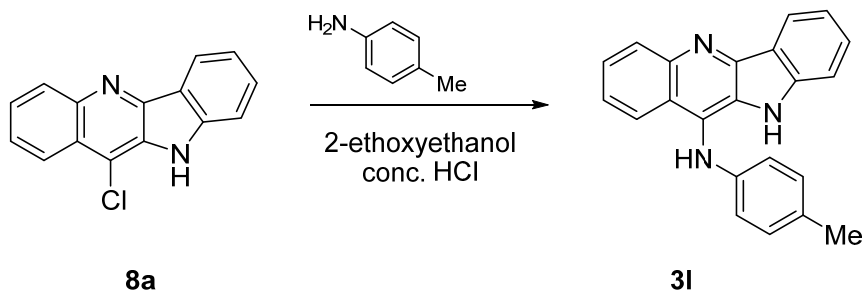
IR (CHCl₃): 3460, 3360 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.77 (2H, dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz), 7.06 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.26 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz), 7.51–7.56 (3H, m), 7.65 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 8.21 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.75 (1H, s), 10.54 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 112.0, 115.4, 115.6, 116.7, 116.8, 119.3, 121.6, 121.8, 122.6, 123.9, 125.2, 126.2, 126.4, 129.2, 129.3, 140.6, 143.4, 144.8, 146.4, 155.5, 157.0.

Anal. Calcd for C₂₁H₁₄FN₃·1/4H₂O: C, 76.00; H, 4.40; N, 12.66. Found: C, 76.10; H, 4.15; N, 12.39.

***N*-(4-Methylphenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (**3l**)**



8a (250 mg, 0.99 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し、4-toluidine (127 mg, 1.19 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、1.5 時間還流した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ、攪拌し、析出した結晶を濾取し、Et₂O で洗浄し、黄色固体 **3l** (312 mg, 97%) を得た。CHCl₃ より再結晶し黄色砂状結晶 **3l** (135 mg, 63%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 230–236°C (dec.).

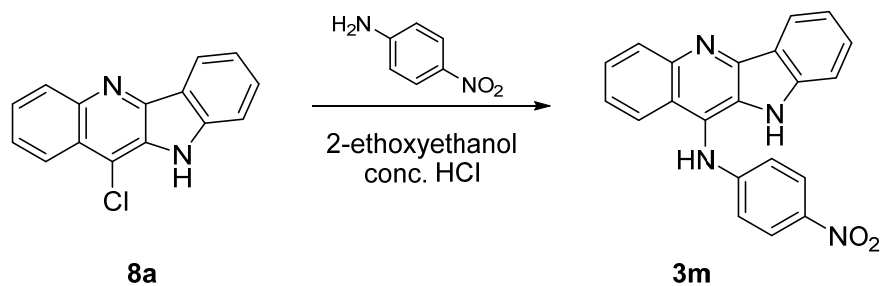
IR (CHCl₃): 3440, 3420 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 2.26 (3H, s), 6.78 (2H, bs), 7.07 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.27 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.52 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 7.54–7.58 (2H, m), 7.70 (1H, brs), 8.18, 8.34 (each 1H, each d, *J* = 7.8 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.4 Hz) 10.53 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 20.3, 112.1, 116.0, 119.3, 121.1, 121.2, 121.5, 122.9, 123.7, 125.0, 126.4, 128.3, 128.7, 129.3, 129.5, 141.5, 143.2, 144.5, 145.8.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃·1/4H₂O: C, 80.59; H, 5.38; N, 12.82. Found: C, 80.82; H, 5.21; N, 12.92.

***N*-(4-Nitrophenyl)-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-amine (**3m**)**⁸⁾



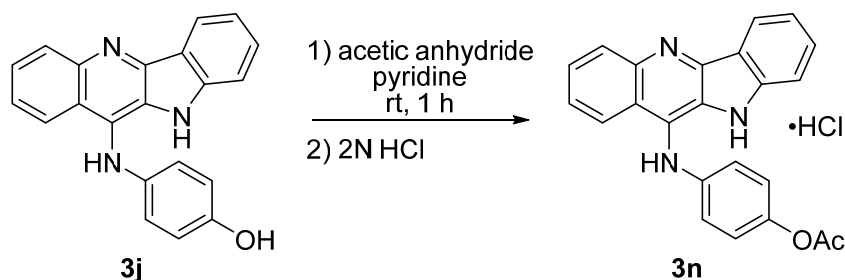
8a (300 mg, 1.18 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し, 4-nitroaniline (228 mg, 1.65 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 14 時間還流した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) と MeOH (2 mL) にあけ, 攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H₂O と Et₂O で洗浄し, 黄色固体 **3m** (317 mg, 76%) を得た。110 mg を EtOH と CHCl₃ より再結晶し黄色砂状結晶 **3m** (85.0 mg, 59%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 211–213°C (dec.).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.80 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.72 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.12 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 9.88 (1H, brs), 11.05 (1H, s).

4-[(10*H*-Indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenyl acetate hydrochloride (3n)



3j (150 mg, 0.46 mmol) を pyridine (2 mL) 存在下, acetic anhydride (164 μ L, 1.61 mmol) を加え, 室温で 1 時間攪拌した。反応終了後, 2N HCl 水溶液で酸性にし, 析出した結晶を濾取し, H₂O と AcOEt で洗浄し, 得られた固体 (142 mg) を EtOH より再結晶し黄色板状結晶 **3n** (102 mg, 55%) を得た。

Yellow plates, mp 179–183°C (dec.).

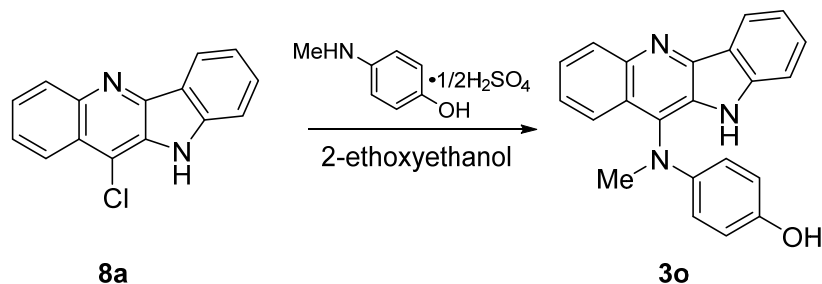
IR (CHCl₃): 3420, 1780 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 2.30 (3H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, brs), 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69–7.74 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.61 (1H, brs), 10.82 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 20.9, 113.2, 114.4, 116.4, 119.7, 120.1, 120.6, 122.5, 122.7, 123.1, 124.3, 124.4, 131.4, 131.7, 136.1, 137.0, 142.5, 147.5, 169.3.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈ClN₃O·2H₂O: C, 65.17; H, 5.23; N, 9.91. Found: C, 65.54; H, 4.93; N, 9.57.

4-[(10*H*-Indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)(methylamino)]phenol (3o**)**



8a (300 mg, 1.18 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し, 4-methylaminophenol sulfate (813 mg, 2.36 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 48 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ, AcOEt (80 mL × 3) で抽出し, 有機層を brine で洗浄し, 無水 MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた黒色残渣 (1.27 g) をカラムクロマトグラフィー (70–230 mesh, SiO₂, hexane, *l* = 12 cm, φ = 3.5 cm) に付し, AcOEt : hexane = 1 : 5 溶出部より黄色砂状結晶 **3o** (272 mg, 68%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 252–257°C (dec.).

IR (nujol): 3440 cm⁻¹.

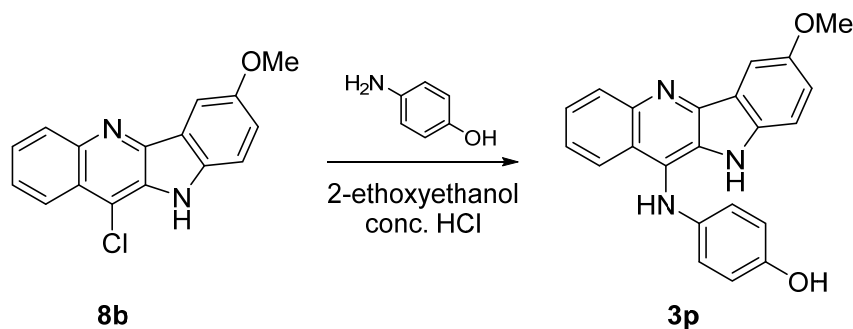
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.34 (3H, s), 6.45 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.60 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.46 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59–7.64 (2H, m), 7.81, 8.24, 8.35 (each 1H, each d, each *J* = 8.4 Hz), 8.70 (1H, s), 11.20 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 38.8, 111.8, 114.2, 115.9, 119.6, 121.3, 121.6, 123.0, 124.5, 124.8, 126.6, 129.4, 129.6, 129.8, 131.2, 141.1, 143.9, 145.2, 147.5, 149.6.

HRMS – FAB (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₈N₃O, 340.1450; found, 340.1483.

第 3 章第 2 節に関する実験

4-[(7-Methoxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (**3p**)



8b (200 mg, 0.71 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 4-aminophenol (108mg, 0.99 mmol) および濃塩酸 (1 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) と MeOH (1mL) を加え, 1 時間攪拌し, 析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色粗結晶 **3p** (254 mg, 100%) を得た。得られた結晶を EtOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3p** (81.0 mg, 84%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 251–256°C (dec.).

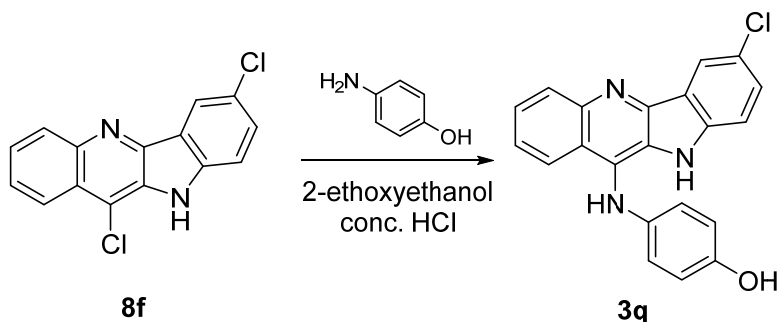
IR (nujol): 3380, 3440 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.90 (3H, s), 6.69 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.75 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 7.44 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.52, 9.02, 9.97 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 55.6, 102.7, 113.1, 115.6, 118.8, 119.2, 120.2, 121.5, 122.9, 123.0, 124.0, 126.3, 128.5, 129.1, 135.1, 137.8, 144.3, 145.2, 151.9, 153.3.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O₂·1/4H₂O: C, 73.42; H, 4.90; N, 11.68. Found: C, 73.35; H, 4.71; N, 11.65.

4-[(7-Chloro-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (3q)



8f (300 mg, 1.04 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し, 4-aminophenol (159 mg, 1.46 mmol) および濃塩酸 (1 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) と MeOH (2mL) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色粗結晶 **3q** (385 mg, 100%) を得た。104 mg を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3q** (53.0 mg, 51%) を得た。

Yellow sands, mp 286–288°C (dec.).

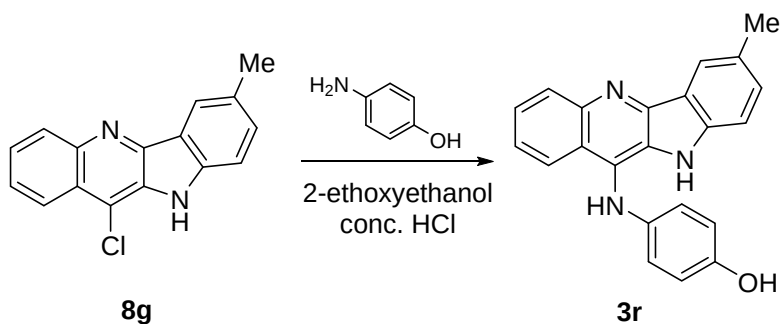
IR (nujol): 3460, 3430, 3300 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 6.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (1H, td, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.58 (1H, brs), 9.02, 10.28 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 113.7, 115.7, 119.3, 120.1, 120.5, 122.8, 123.0, 123.4, 123.7, 126.6, 128.7, 129.0, 129.4, 134.8, 141.2, 144.5, 145.1, 152.0.

Anal. Calcd for C₂₁H₁₄ClN₃O · 1/4H₂O: C, 69.23; H, 4.01; N, 11.53. Found: C, 69.18; H, 3.75; N, 11.47.

4-[(7-Methyl-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (3r**)**



8g (137 mg, 0.51 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し, 4-aminophenol (77.9 mg, 0.71 mmol) および濃塩酸 (1 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 2 時間還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) と MeOH (1mL) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 黄色粗結晶 **3r** (173 mg, 99%) を得た。90 mg を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3r** (45.0 mg, 49%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 272–280°C (dec.).

IR (nujol): 3450 cm⁻¹.

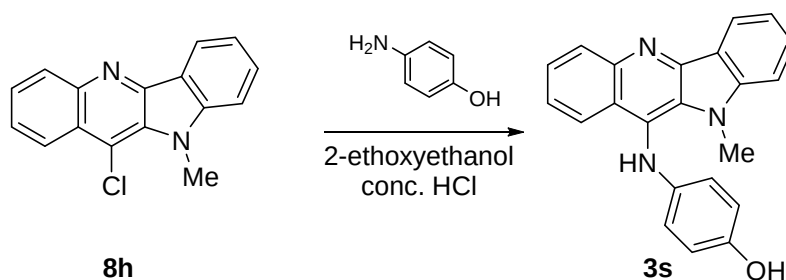
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 2.49 (3H, s, Me), 6.70 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.78 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.44–7.47 (2H, m), 7.65 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.09 (1H, s), 8.11 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.68, 9.07 (each 1H, brs), 10.06 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 21.0, 113.1, 114.4, 115.1, 116.0, 118.5, 119.6, 121.5, 123.9, 124.2, 125.2, 129.5, 130.1, 131.3, 132.9, 133.9, 136.3, 139.8, 140.4, 156.1.

HRMS – FAB (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₈N₃O, 340.1450; found, 340.1422.

第 3 章第 3 節に関する実験

4-[(10-Methyl-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinolin-11-yl)amino]phenol (**3s**)



8h (500 mg, 1.87 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し, 4-aminophenol (255 mg, 2.34 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 3 時間で還流した。反応終了後, 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ, 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し, H₂O で洗浄し, 得られた赤色固体 (657 mg) を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3s** (530 mg, 83%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 278–282°C (dec.).

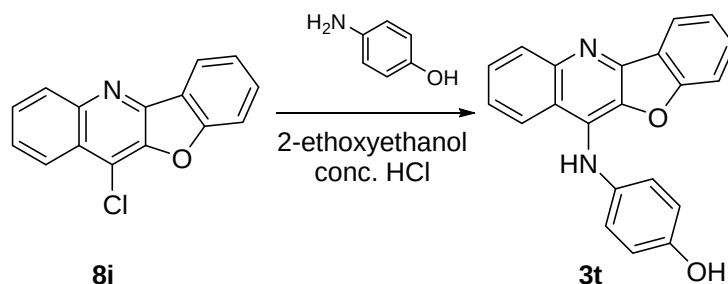
IR (nujol): 3160, 3120 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.80 (3H, s), 6.50 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.59 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.64–7.68 (2H, m), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.76 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 31.1, 109.9, 115.7, 115.9, 119.8, 121.1, 121.1, 121.4, 122.7, 124.5, 126.6, 128.3, 128.8, 129.8, 139.5, 145.4, 150.4.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O · 2/5H₂O: C, 76.24; H, 5.18; N, 12.13. Found: C, 76.50; H, 4.91; N, 12.00.

4-(Benzofuro[3,2-*b*]quinolin-11-ylamino)phenol (**3t**)



8i (500 mg, 1.97 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し、4-aminophenol (268 mg, 2.46 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、3 時間還流した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL) にあけ、1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、 H_2O で洗浄し、得られた固体 (672 mg) を EtOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3t** (444 mg, 69%) を得た。

バイルシュタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 288–291°C (dec.).

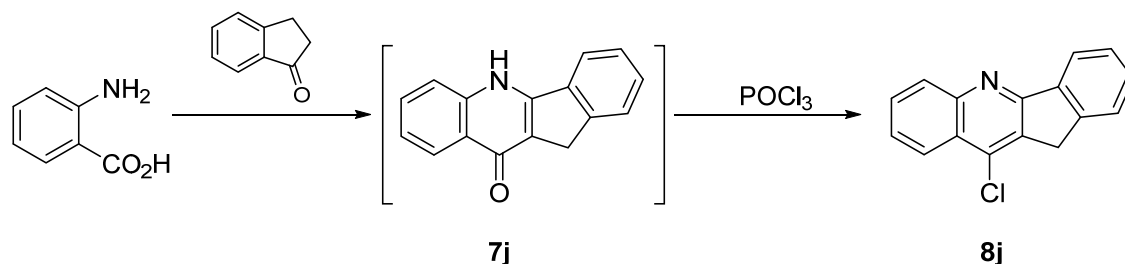
IR (nujol): 3300 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 600 MHz): δ 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, td, $J = 7.2, 0.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54, 7.61, 7.72 (each 1H, each ddd, each $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 7.8, 0.6$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.01, 9.21 (each 1H, each s).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 150 MHz): δ 112.1, 115.0, 119.9, 121.5, 122.7, 123.0, 123.1, 123.4, 123.8, 128.1, 128.9, 130.4, 131.1, 133.3, 134.8, 146.3, 146.8, 153.4, 157.3.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 76.44; H, 4.44; N, 8.49. Found: C, 76.57; H, 4.24; N, 8.38.

10-Chloro-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline (8j)



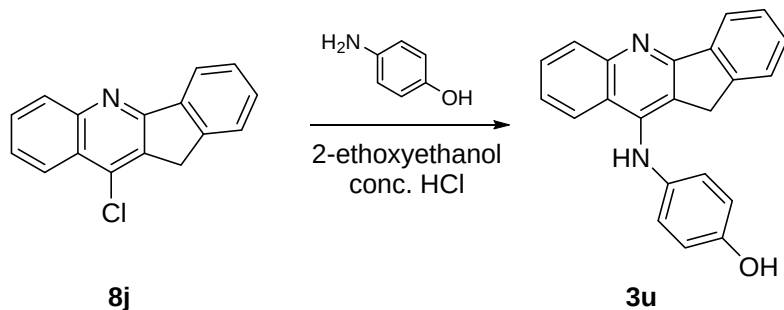
Anthranilic acid (1.00 g, 7.29 mmol) と 1-indanone (1.30 g, 9.83 mmol) の混合物を 200°C で 1.5 時間加熱し、ベンゼンを加え 1.5 時間還流した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、pyridine と Et₂O の混合液で洗浄し、黄色粗結晶 (755 mg) を得た。MeOH (20 mL) を加えて、攪拌し、析出した結晶を濾取し、Et₂O で洗浄し、黄色結晶 **7j** (721 mg, 42%) を得た。

7j (700 mg, 3.00 mmol) に POCl₃ (10 mL, 107 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、2 時間還流した。反応終了後、溶媒を留去した。残渣を氷水 (100 mL) にあけ、20% NaOH 水溶液で塩基性にし、CHCl₃ (60 mL × 4) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗結晶 (741 mg) を AcOEt と acetone より再結晶し灰色砂状結晶 **8j** (433 mg, 57%) を得た。

Gray sands, mp 152–154°C, (lit.⁴¹⁾ mp 152–154°C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 4.20 (2H, s), 7.56 (1H, td, *J* = 7.5, 0.8 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 7.4, 1.4 Hz), 7.73–7.76 (2H, m), 7.86 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 8.25 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz).

4-[(11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinolin-10-yl)amino]phenol (3u**)**



8j (240 mg, 0.95 mmol) を 2-ethoxyethanol (3 mL) に溶解し、4-aminophenol (129 mg, 1.19 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、3 時間で還流した。反応終了後、反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) にあけ、1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、 H_2O で洗浄し、得られた固体 (343 mg) を MeOH より再結晶し黄色砂状結晶 **3u** (194 mg, 63%) を得た。

バイルシェタイン試験で炎色反応がない。

Yellow sands, mp 272–279°C (dec.).

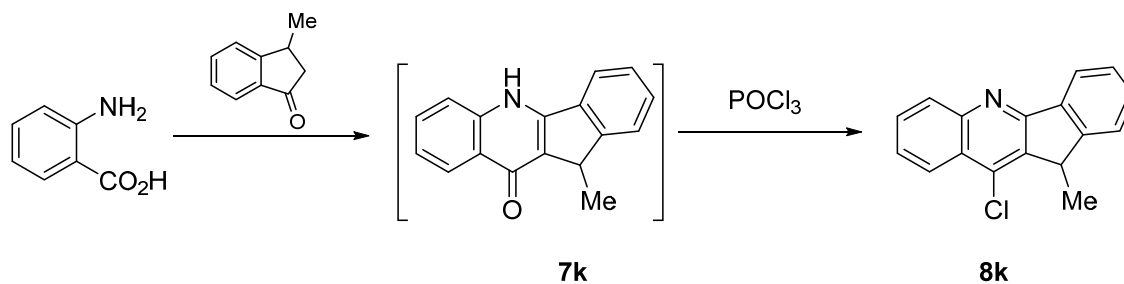
IR (nujol): 3320 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 3.32 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.44–7.51 (4H, m), 7.73 (1H, brs), 8.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (1H, brs), 8.41 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.48 (1H, s).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz): δ 35.0, 114.1, 115.4, 118.6, 122.0, 123.2, 125.0, 125.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.2, 144.9, 155.7.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 79.26; H, 5.14; N, 8.40. Found: C, 79.23; H, 4.89; N, 8.29.

10-Chloro-11-methyl-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline (8k**)**⁹⁾



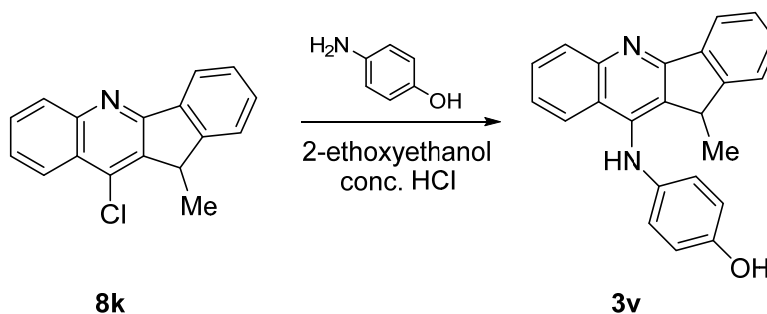
Anthranilic acid (686 mg, 5.00 mmol) と 3-methyl-1-indanone (1.00 g, 6.84 mmol) の混合物を 180°C で 2 時間加熱し、ベンゼンを加えて 1.5 時間還流した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、Et₂O で洗浄し、灰色粗結晶 **7k** (626 mg, 50%) を得た。

7k (550 mg, 2.22 mmol) に POCl₃ (5.50 mL, 59.0 mmol) を加え、Ar 雰囲気下、1 時間還流した。反応終了後、溶媒を留去した。残渣を氷水 (100 mL) にあけ、28% アンモニア水で塩基性にし、CHCl₃ (60 mL × 4) で抽出し、有機層を brine (60 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、黒色砂状結晶 **8k** (548 mg, 92%) を得た。

Black sands, mp 99–101°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.66 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.40 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.61 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz), 7.74 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 7.2, 0.6 Hz), 7.86 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.27 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

4-[(11-Methyl-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-yl)amino]phenol (3v**)**



8k (300 mg, 1.13 mmol) を 2-ethoxyethanol (4 mL) に溶解し、4-aminophenol (154 mg, 1.41 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え、Ar 雰囲気下、3 時間で還流した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) にあけ、1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、H₂O で洗浄し、固体 (384 mg) を得、MeOH より再結晶し灰色砂状結晶 **3v** (212 mg, 55%) を得た。

Gray sands, mp 249–251°C (dec.).

IR (nujol): 3340 cm⁻¹.

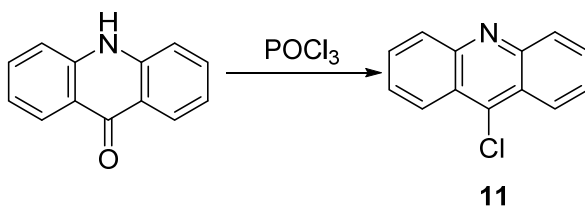
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 1.08 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.68 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.43–7.48 (3H, m), 7.55–7.57 (1H, m), 7.67 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 8.00–8.02 (1H, m), 8.34 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.62, 9.18 (each 1H, each s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 17.8, 115.4, 120.9, 121.8, 122.4, 122.9, 122.9, 124.2, 124.3, 127.2, 128.8, 128.9, 129.8, 134.1, 139.3, 143.1, 149.0, 150.3, 152.8, 160.9.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈N₂O · 1/3H₂O: C, 80.21; H, 5.46; N, 8.13. Found: C, 80.29; H, 5.26; N, 8.05.

第 3 章第 4 節に関する実験

9-Chloroacridine (**11**)

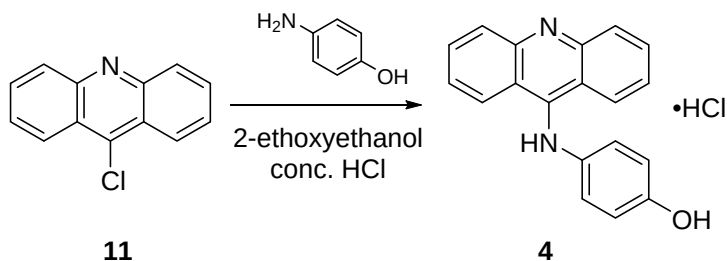


9(10*H*)-Acridone (1.00 g, 5.12 mmol) に POCl_3 (16.8 mL, 180 mmol) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間還流した。反応終了後, 溶媒を留去した。残渣を氷水と 20% NaOH 水溶液 (140mL) で塩基性にし, 1 時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し, H_2O で洗浄し, 赤色プリズム状結晶 **11** (1.06 g, 100%) 得た。

Red prisms, mp 119–121°C, (lit.⁴²) mp 117–119°C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.65 (2H, ddd, $J = 7.2, 6.6, 1.2$ Hz), 7.83 (2H, ddd, $J = 9.0, 6.6, 1.2$ Hz), 8.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46 (2H, dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz).

4-(Acridin-9-ylamino)phenol hydrochloride (**4**)



11 (600 mg, 2.81 mmol) を 2-ethoxyethanol (6 mL) に溶解し, 4-aminophenol (367 mg, 3.36 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を加え, Ar 雰囲気下, 1 時間で還流した。反応終了後, 反応液を AcOEt にあけ, 沈殿を濾取し, 得られた沈殿を加温した MeOH (40 mL) に溶解し, AcOEt を加え, 析出した結晶を濾取し, 赤色プリズム状結晶 **4** (787 mg, 87 %) を得た。

Red prisms, mp > 300°C, (lit.⁴³) mp > 300°C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 6.92 (2H, td, J = 6.0, 1.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, td, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.95–7.99 (4H, m), 8.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 9.99, 11.42 (each 1H, each s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 70.70; H, 4.68; N, 8.68. Found: C, 70.43; H, 4.53; N, 8.44.

参考文献

- 1) K. Hiramatsu, T. Ito, S. Tsubakishita, T. Sasaki, Y. Morimoto, Y. Katayama, M. Matsuo, K. Kuwahara-Arai, T. Hishinuma, T. Baba, *Infect. Chemother.*, **2013**, *45*, 117–136.
- 2) T. Baba, F. Takeuchi, M. Kuroda, H. Yuzawa, K. I. Aoki, A. Oguchi, Y. Nagai, N. Iwama, K. Asano, T. Naimi, H. Kuroda, L. Cui, K. Yamamoto, K. Hiramatsu, *Mech. Dis.*, **2002**, *359*, 1819–1827.
- 3) G. Yu., D. Kuo, M. Shoham, R. Viswanathan, *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 85–91.
- 4) S. H. Chan, C. H. Chui, S. W. Chan, S. H. L. Kok, D. Chan, M. Y. T. Tsoi, P. H. MLeung, A. K. Y. Lam, A. S. C. Chan, K. H. Lam, J. C. O. Tang, *ACS Med. ChemLett.*, **2013**, *4*, 170–174.
- 5) A. Bolognese, G. Correale, M. Manfra, A. Lavecchia, O. Mazzoni, E. Novellino, V. Barone, P. L. Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5217–5223.
- 6) A. Paulo, A. Duarte, E. T. Gomes, *J. Ethnopharmacol.*, **1994**, *44*, 127–130.
- 7) L. Xia, A. Idhayadhulla, Y. R. Lee, H. S. Kim, J. Y. Wee, *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 333–341.
- 8) Y. Takeuchi, T. Oda, M. R. Chang, Y. Okamoto, J. Ono, Y. Oda, K. Harada, K. Hashigaki, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 406–411.
- 9) M. Yamato, Y. Takeuchi, K. Hashigaki, Y. Ikeda, M. R. Chang, K. Takeuchi, M. Matsushima, T. Tsuruo, T. Tashiro, S. Tsukagoshi, Y. Yamashita, H. Nakano, *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1295–1300.
- 10) A. M. L. Hossion, Y. Zamami, R. K. Kandahary, T. Tsuchiya, W. Ogawa, A. Iwado, K. Sasaki, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3686–3703.
- 11) Z. Shah, R. Mahbuba, B. Turcotte, *FEMS Microbiol Lett.*, **2013**, *347*, 61–69.
- 12) S. Kaewsuwan, S. Yuenyongsaward, A. Plubrukarn, A. Kaewchoothong, A. Raksawong, P. Puttarak, C. Apirug, *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, **2015**, *37*, 309–317.
- 13) C. M. Mudalungu, C. Richter, K. Wittstein, M. A. Abdalla, J. C. Matasyoh, M. Stadler, R. D. Sussmuth, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 894–898.
- 14) G. G. Rajulu, H. S. B. Naik, G. C. Kumar, S. Ramaraj, G. Sambasivam, K. P. Koppolu, *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 2856–2868.
- 15) S. Shiota, M. Shimizu, T. Mizushima, H. Ito, T. Hatano, T. Yoshida, T. Tsuchiya, *Biol. Pharm. Bull.*, **1999**, *22*, 1388–1390.
- 16) C. Hansch, A. Leo, W. R. Taft. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 165–195.

- 17) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 11, 1207–1216.
- 18) M. Yamato, Y. Takeuchi, M. R. Chang, K. Hashigaki, T. Tsuruo, T. Tashiro, S. Tsukagoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 3048–3052.
- 19) J. Lavrado, G. G. Cabal, M. Prudencio, M. M. Mota, J. Gut, P. J. Rosenthal, C. Diaz, R. C. Guedes, D. J. V. A. D. Santos, E. Bichenkova, K. T. Douglas, R. Moreira, A. Paulo, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 734–750.
- 20) S. R. Gouni, S. Carrington, and C. W. Wright., *J. Heterocyclic. Chem.*, **2006**, *43*, 171–175.
- 21) D. Liang, X. Li, W. Zhang, Y. Li, M. zhang, P. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1027–1030.
- 22) Y. Yuan, R. Yang, D. Z.-Negreie, J. Wang, Y. Du, K. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5385–5392.
- 23) H. Cho, S. Matsuki, *Heterocycles*, **1996**, *43*, 1, 127–131.
- 24) D. Zewge, C. Chen, C. Deer, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4276–4279.
- 25) H. F. Motiwala, R. H. Vekariya, J. Aube, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5484–5487.
- 26) F. B. Mejia, M. MLafferty, S. J. Melvin, N. J. Truax, M. H. Kean, E. T. Pelkey, *Synlett*, **2016**, *27*, A–E.
- 27) A. Joshi, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9461–9469.
- 28) M. Chen, Z. H. Ren, Y. Y. Wang, Z. H. Guan, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 1258–1263.
- 29) J. C. Castillo, J. O. Hernandez, J. Portilla, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 3824–3835.
- 30) M. Hutchings, T. Wirth, *Synlett*, **2016**, *27*, 1832–1835.
- 31) M. Yamato, Y. Takeuchi, M. R. Chang, K. Hashigaki, *Chem. Pharm. Bull*, **1992**, *40*, 528–530.
- 32) M. R. Chang, Y. Takeuchi, K. Hashigaki, M. Yamato, *Heterocycles*, **1992**, *33*, 147–152.
- 33) Y. Takeuchi, M. Kitaomo, M. R. Chang, S. Shirasaka, C. Shimamura, Y. Okuno, M. Yamato, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 2096–2099.
- 34) A. Paulo, M. Figueiras, M. Machado, C. Charneira, J. Lavrado, S. A. Santos, D. Lopes, J. Gut, P. J. Rosenthal, F. Nogueira, R. Moreira, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3295–3313.
- 35) R. Rohlmann, T. Stopka, H. Richter, and O. G. Mancheno, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 6050–6064.
- 36) B. Y. Kara, B. Kilbas, H. Goksu, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 9550–9555.

- 37) T. Nittoli, K. Curran, S. Insaf, M. DiGrandi, M. Orlowski, R. Chopra, A. Agarwal *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2108–2116.
- 38) S. Radl, P. Konvicka, P. Vachal, *J. Heterocyclic Chem.*, **2000**, *37*, 855–862.
- 39) S. Sunder, N. P. Peet, *J. Heterocyclic Chem.*, **1978**, *15*, 1379–1382.
- 40) J. Lavrado, P. M. Borralho, S. A. Ohnmacht, R. E. Castro, C. M. P. Rodrigues, R. Moreria, D. J. V. A. D. Santos, S. Neidle, A. Paulo, *Chem. Med. Chem.*, **2013**, *8*, 1648–1661.
- 41) N. H. Cromwell, R. A. Mitsch, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3812–3817.
- 42) G. W. Gribble, M. D. Mosher, G. D. Jaycox, M. Cory, T. A. Fairley, *Heterocycles*, **2014**, *88*, 1, 535–546.
- 43) H. Cope, R. Mutter, W. Heal, C. Pascoe, P. Brown, S. Pratt, B. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 1124–1143.
- 44) 五島瑳智子, 岡田淳, 小栗豊子, 菅野治重, 山口恵三, 渡辺邦友, *Chemotherapy*, **1990**, *38*, 1, 102–105.
- 45) R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3120–3128.