

ジアザイサチンの合成の試み

[研究代表者] 立木次郎 (工学部応用化学科)
[共同研究者] 高井 駿 (工学部応用化学科)

研究成果の概要

イサチン(1*H*-インドール-2,3-ジオン)は、多くの植物中に見出されているインドール誘導体の一つである。Erdman¹⁾と Laurent²⁾により、硝酸とクロム酸によるインディゴの酸化によって初めて合成(1841)された。イサチンのシッフ塩基誘導体は、その薬理作用の研究³⁾やソーラ発電用共役オリゴマーへの開発⁴⁾等に利用されて、今注目されている化合物群の一つである。イサチンの一般的な合成は、抱水クロラル、アニリン、ヒドロキシアミンを硫酸中で縮合させても合成できる⁵⁾。著者らは、インドールを NBS-DMSO 試薬を用いて酸化することにより one-pot 反応で、イサチンが高収率で合成できることを見出している。さらにこの NBS-DMSO 試薬を 1-置換アザインドール類に適用し、対応する 1-置換-7-アザイサチン類が得られることも明らかにしている⁶⁾。そこで、この試薬をジアザインドールに適用し、ジアザイサチン類の合成を試みた。NBS-DMSO 試薬と 5,7-ジアザインドールおよび 4-クロロ-5,7-ジアザインドールと反応させると、それぞれ対応するモノプロル体とジプロモ体誘導体の生成は確認できたが、目的とする 5,7-ジアザイサチン誘導体の合成には至らなかった。更なる反応条件の検討が必要である。

研究分野：複素環化学 研究代表者の専門分野 (複素環化学・有機光化学)

キーワード：インドール、NBS-DMSO、酸化反応、イサチン、ジアザイサチン 環状隣接ポリカルボニル化合物

1. 研究開始当初の背景

有機化学において、多重結合を隣接ジカルボニル基に変換する反応は、重要な官能基変換反応の一つである。イサチン類を簡便に合成する方法を開発することを目的として、既にインドールに NBS-DMSO 試薬と反応させ、イサチンが高収率で得られることを見出している⁶⁾。さらに、出発物質に 1-置換アザインドール類を用いると対応する 1-アルキル-7-アザイサチン類が合成することも明らかにしている。NBS-DMSO 試薬を用いる、環状隣接ポリカルボニル化合物の合成法には、基質として、活性メチレン基を有する化合物群にも適用が可能であることも見出している⁷⁾。

2. 研究の目的

本研究では、ジアザインドールに NBS-DMSO 試薬を反応させ、対応するジアザイサチン類への変換方法を検討する目的で、基質に市販の 5,7-ジアザインドールおよび 4-クロロ-5,7-アザインドールについて、NBS-DMSO

試薬との反応について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 使用した試薬

NBS と DMSO は、市販の試薬をそのまま用いた。ただし、DMSO は、吸湿性が高いので、取り扱いに注意が必要である。5,7-ジアザインドールおよび 4-クロロ-5,7-ジアザインドールは市販品を用いた。

(2) 反応追跡は、GC-MS(日立製 M-80 型)日立二重収束 GC 質量分析計をガスクロマトグラフィーは、G-カラム(G-100)メチルシリコーン(40 m, 1.2 mm φ)を使用し、キャリアーガスに He ガスを用いた。

(3) 基質である 5,7-ジアザインドールのメチル化

市販の 5,7-ジアザインドール(7-デアザプリン)0.032 g (3.0 mmol)を DMAC 1.0 mL に溶解させ、氷水下で 30 分攪拌し、ヘプタンを用いて鉱油を除いた 60%水素化ナトリウム 0.020 g (5.0 mmol)を加えて、氷浴中で 30 分攪拌した。氷で冷却しながら、メチル化剤のヨウ

化メチル 0.50 g (3.5 mmol, 0.22 mL) ゆっくり加えた後、一晚室温で攪拌した。反応物を氷水 50 mL に注ぎ込み、ジクロロメタン 4.0 mL で 3 回抽出操作を行った。有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで水分を除いた後、GC-MS 分析によりメチル体であることを確認した。乾燥した有機層を減圧下で溶媒を留去し、ほぼ定量的に 1-メチル-5,7-ジメチルインドールを得た。

(4) NBS-DMSO との反応

ナス型フラスコに(3)で生成物した 1-メチル-5,7-ジメチルインドールに NBS 0.05 g (0.28 mmol), DMSO 2.0 mL を加え、エバポレータに取り付け、減圧下で、まず室温で、30 分回転させながら反応させた。その後 40~50°C で 2.2 時間、50~60°C で 3 時間、60~70°C で 4.1 時間を減圧下で濃縮し、TLC で基質の有無を確認した。さらに NBS を 0.054 g 加え、40~50°C で 2 時間、50~60°C で 1.5 時間、60~70°C で 2 時間を減圧下で濃縮し、再度 TLC で確認した。続けて NBS を先と等量の 0.054 g 加えた。その後 40~50°C で 3.5 時間、50~60°C で 6 時間、60~70°C で 15 時間を減圧下で濃縮し、後処理後に GC-MS で分析した。

(5) 4-クロロ-5,7-ジアザインドールのメチル化

市販の 4-クロロ-5,7-ジアザインドール 0.047 g (3.0 mmol) を DMAC 1.0 mL に溶解させ、氷水下で 30 分攪拌後、ヘプタンを用いて鉱油を除いた 60% 水素化ナトリウム 0.020 g (5.0 mmol) を素早く加えて、氷浴中で 30 分攪拌した。氷で冷却しながら、メチル化剤のヨウ化メチル 0.50 g (3.5 mmol, 0.22 mL) ゆっくり加え、一晚室温で攪拌した。反応物を氷水 50 mL に注ぎ込み、ジクロロメタン 4.0 mL で 3 回抽出操作を行った。有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで水分を除いた後、GC-MS 分析によりメチル体であることを確認した。乾燥した有機層を減圧下で溶媒を留去し、ほぼ定量的に 4-クロロ-1-メチル-5,7-ジメチルインドールを得た。

(6) NBS-DMSO との反応

ナス型フラスコに(3)で生成物した 4-クロロ-1-メチル-5,7-ジメチルインドールに NBS 0.05 g (0.28 mmol), DMSO 2.0 mL を加え、エバポレータに取り付け、減圧下で、まず室温で、30 分回転させながら反応させた。

その後 40~50°C で 2.8 時間、50~60°C で 3.5 時間、60~70°C で 4.4 時間を減圧下で濃縮し、TLC で基質の有無を確認した。さらに NBS を 0.054 g 加え、40~50°C で 2.2 時間、50~60°C で 1.7 時間、60~70°C で 2.2 時間を減圧下で濃縮し、再度 TLC で確認した。続けて NBS を先と等量の 0.054 g 加えた。その後 40~50°C で 2.9 時間、50~60°C で 5.55 時間、60~70°C で 14 時間を減圧下で濃縮し、後処理を行った後 GC-MS で分析した。

4. 研究成果

(1) 1-メチル-5,7-ジアザインドールの NBS-DMSO 試薬で臭素化反応と酸化反応を one-pot 反応で行い、1-メチル-5,7-ジアザイサチンの合成は、GC-MS 分析結果から、反応の中間体であるモノプロモ体、ジプロモ体を確認できたが、目的物である 1-メチル-5,7-ジアザイサチンの確認はできなかった。

(2) 4-クロロ-5,7-ジアザインドールの NBS-DMSO 酸化を適用した 4-クロロ-5,7-ジアザイサチンの合成についても、GC-MS 分析結果から 4-クロロ-1-メチル-5,7-ジアザインドールの NBS-DMSO 酸化を適用した 4-クロロ-1-メチル-5,7-ジアザイサチンの合成は同様に、反応の中間体であるそれぞれ対応するモノプロモ体、ジプロモ体までは確認されたが、目的物化合物である 4-クロロ-5,7-ジアザイサチンの確認はできなかった。

以上の結果から、更なる反応条件等の検討が必要である。

5. 参考文献

1. O. L. Erdmann, *J. prakt. Chem.* 24, 11 (1841).
2. A. Laurent, *J. prakt. Chem.* 25, 434 (1842).
3. t. Sandmeyer, *Helvetica Chim. Acta* 2, 237, 239 (1919);
A. Medvedev, O. Buneeva, V. Glover, *Biologics*, 2007 1(2) 151.
4. I. A. Adejoro, O. G. Orodepo, O. O. Adeboye, F. U. Akhigbe, *Phys. Sci. Int. J.* 15(4) 1 (2017).
5. C. S. Marvel, G. S. Hiers, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 1, 327 (1941).
6. J. Tatsugi, T. Zhiwei, Y. Izawa, *Arkivoc*, 2001 (i) 67.
7. J. Tatsugi, Y. Izawa, *Synth. Commun.* 1998, 28, 859.