

二重分子イソキノリンキノン系
抗生物質の合成研究
(±)-サフラマイシンBの全合成および
サフラマイシンDの構造決定

齋藤直樹

目 次

総論の部

序 論	1
第一章 二重分子イソキノリンキノン系 抗生物質の合成研究	
第一節 合成計画	8
第二節 2,5-ピペラジンジオン誘導体の 合成	13
第三節 D環部の構築	19
第四節 二重分子イソキノリンキノン 系抗生物質の基本骨格の合成	30
第五節 9位側鎖の導入	38
第六節 酸化的脱メチル化反応 (±)-サフラマイシンBの合成	50
第二章 二重分子イソキノリンキノン系 抗生物質の合成と構造解析	
第一節 (±)-9-エポ-サフラマイシ ンBの合成アプローチ	63

第二節	サフラマイシンB側鎖の修飾	68
第三節	サフラマイシンDの構造決定	71
第三章	生物活性	78
結 語		85
謝 辞		86

実験の部

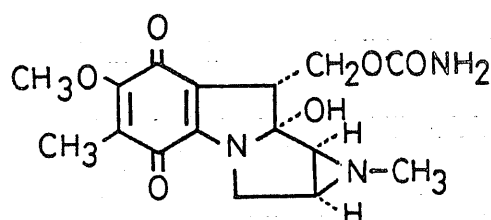
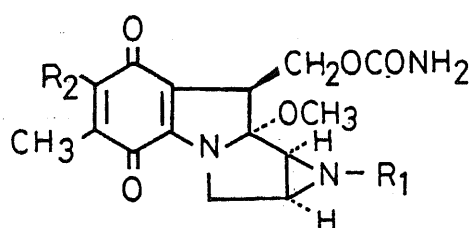
第一章	実験の部	89
第二章	実験の部	170
第三章	実験の部	185

文 献

194

序 論

生体内における生化学的なキノンの役割は酸化還元反応をはじめ多岐にわたっており、特に微生物の代謝産物として見い出された多種類の抗菌、抗腫瘍活性物質はその著しい生理活性作用のために生合成、薬理作用など広範囲の分野において関心が集められてきた。そこで、現在もなお新しいキノン含有天然物が数多く見い出されているが、含窒素異項環キノン含有天然物は極めて少ない。1956年、秦らにより Streptomyces caespitosus の培養液から発見された mitomycin 類²⁾ (Chart 1) は強い抗腫瘍活性物質であり mitomycin C (3) は臨床において制癌剤として用いられている事から多くの分野で研究が盛んである。³⁾ そこで膨大な数の合成研究が報告されているが、⁴⁾ その全合成はただ一例のみである。⁵⁾ しかし、mitomycin 類が複素環合成研究の発展に果たしてきた役割は非常に大きいと考えられる。



Mitomycin A: $R_1 = H, R_2 = OCH_3$ 1

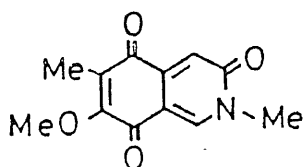
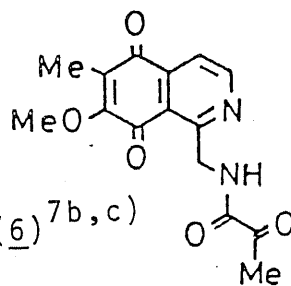
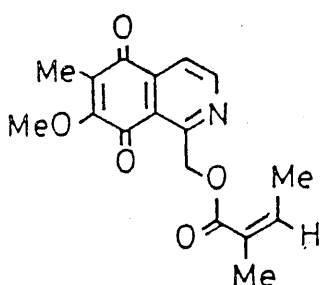
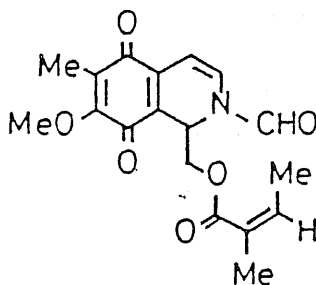
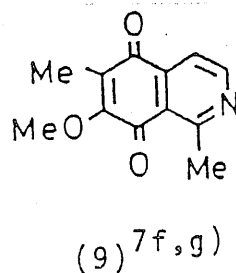
Mitomycin C: $R_1 = H, R_2 = NH_2$ 3

Porfiromycin: $R_1 = CH_3, R_2 = NH_2$ 4

Mitomycin B: 2

(Chart 1)

一方、1970年代半ばから一群のイソキノリンキノン系抗生物質が報告された。これらはその構造から三つのグループに大別できる。⁶⁾ その一つは mimosamycin (5) を代表とする二環性化合物であり、*Streptomyces lavendulae* あるいは海綿 (*Peniera* sp.) の微量産物である。(Chart 2) いずれも生物活性は弱いものの新規な構造に興味をもたれ合成研究が成されている。^{6,7)} 他の一つは naphthyridinomycin (10) を代表とするものである。⁸⁾ (Chart 3) これらの特異な構造および強い抗腫瘍活性に興味をもたれその合成研究が成されてきたが、⁹⁾ 最近になって二つのグループにより相ついで cyanocycline A (11) の全合成が達成された。¹⁰⁾

Mimosamycin (5)^{7a)}Mimocin (6)^{7b,c)}Renierone (7)^{7d,e)}(8)^{7f)}(9)^{7f,g)}

Isolation:

S. lavendulae (5), (6)*Reniera* sp. (5), (7), (8), (9)

(Chart 2)

Naphthyridinomycin:

X = OH, Y = Me (10)^{8a)}*S. lusitanus*

Cyanocycline A:

X = CN, Y = Me (11)^{8b)}*S. flavogriseus*

SF-1739HP:

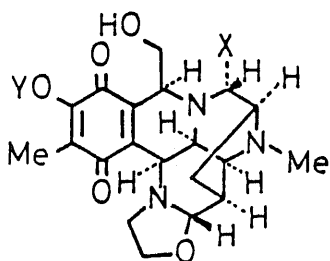
X = OH, Y = H (12a)^{8c)}

(semi-synthetic compound)

Naphthocyanidine:

X = CN, Y = H (12b)^{8c)}

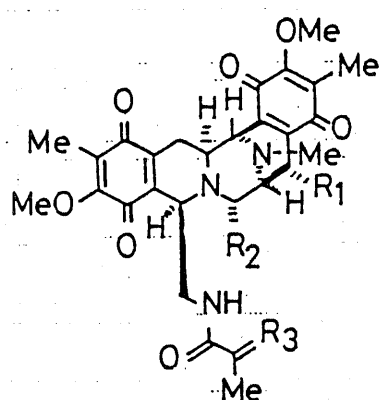
(semi-synthetic compound)



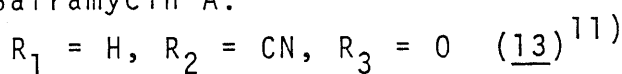
(Chart 3)

最後の一つは saframycin A (13) を代表とする二重分子イソキノリンキノンである。特に *Streptomyces lavendulae* の産生する saframycin 類に関して、新井ら⁶⁾の精力的な研究により、この類の化合物が広範な抗菌活性を示し、特に saframycin A (13) は最も生物活性があり、Erlach S-180, L 1210, P 388, B 16 などのマウス実験腫瘍に効果があり、しかも腫瘍免疫に障害を与えない特色ある制癌抗生物質である事が明らかにされた。¹¹⁾ これらの構造は saframycin C (15) の X 線結晶解析¹²⁾および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの検討によりその相対立体構造が明らかとなった。

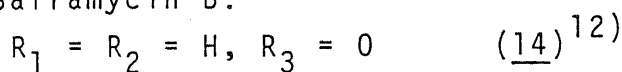
(Chart 4)



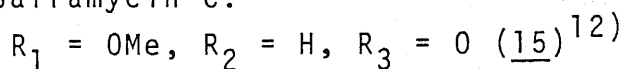
Saframycin A:



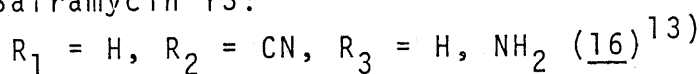
Saframycin B:



Saframycin C:



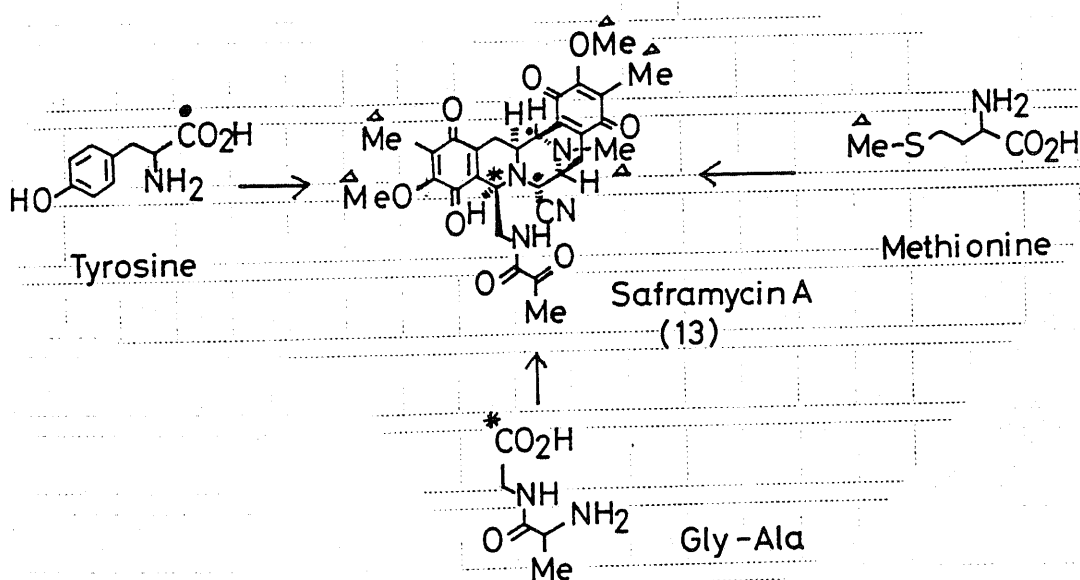
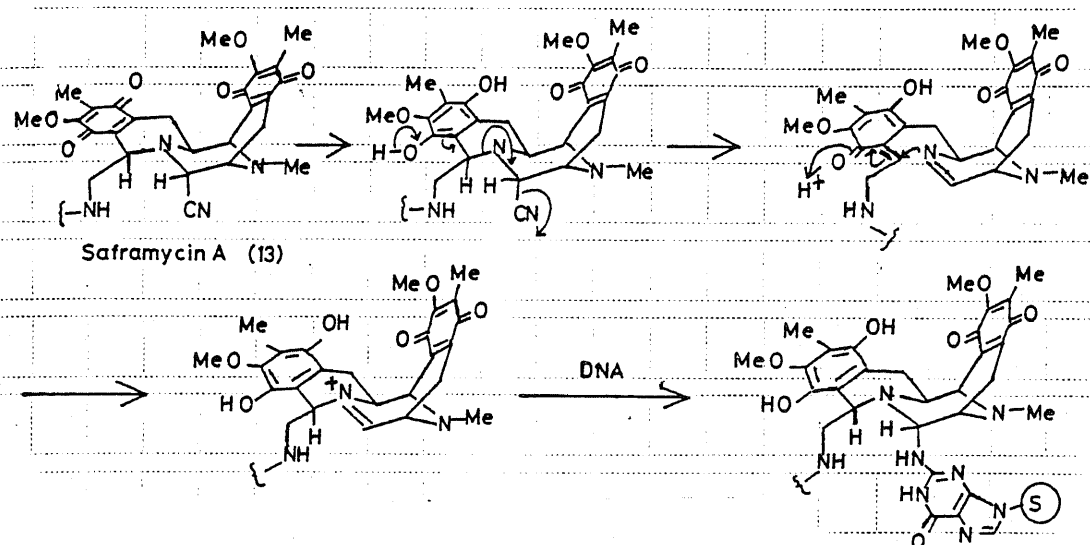
Saframycin Y3:



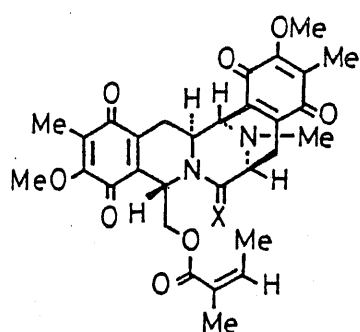
(Chart 4) *

* Saframycin R (17) も報告されている。¹⁴⁾

また、生物活性発現の機構¹⁵⁾ (Chart 5) や生合成研究 (Chart 6)¹⁶⁾ について検討されている。



このグループの天然物としては、海綿 *Reniera* sp. から renieramycin 類 (18, 19)¹⁷⁾ が、*Pseudomonas fluorescens* から safracin 類 (20, 21)¹⁸⁾ が、さらに *Myxococcus xanthus* から saframycin Mx 類 (22, 23)¹⁹⁾ がそれぞれ単離されている。(Chart 7)

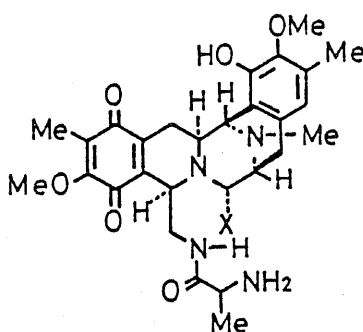


Renieramycin A:

X = H₂ (18)

Renieramycin C

X = O (19)

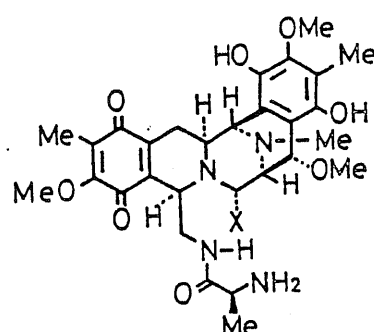


Safracin A:

X = H (20)

Safracin B:

X = OH (21)



Saframycin Mx-1

X = OH (22)

Saframycin Mx-2

X = H (23)

(Chart 7)

すでに二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の合成研究としては、栗原ら²⁰⁾の saframycin A (13) の部分合成および福山ら²¹⁾の (±)-saframycin B (14) の全合成が報告されている。(Chart 9)

このように一群のイソキノリンキノン系抗生物質の多方面にわたる化学的研究が行なわれている。しかし、本系天然物の微生物を用

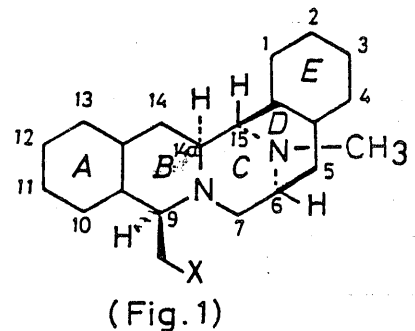
いた生産率は低いため、より詳細な研究を遂行するには多様性のある合成経路を開発する必要がある。そこで著者は saframycin 類の特異な骨格を構築するにあたり位置および立体選択的な合成経路の開発、保護基の取捨選択などの合成化学上興味ある問題を克服しながら天然物のみならず多種類縁体を合成する事により化学構造と生物活性の関係を解明する事とした。さらにその結果を用いて新しい抗腫瘍活性物質を探索、創製する事とした。

逆合成の考察から取り扱い容易な 2,5-ビペラジンジオン誘導体の官能基を位置選択的に利用して (±)-saframycin B (14) の全合成を完成した。同時に、合成化学上有用ないくつかの新反応、新手法を見出した。(第一章) 次に各種二重分子イソキノリンキノン類縁体を合成し天然物の構造解析に有効な知見を得るとともにこの結果を saframycin D (112) の構造決定に応用した。(第二章) さらに化学構造と生物活性の関係を考察した。(第三章)

第一章 二重分子イソキノリン系 抗生物質の合成研究

(土) - サフラマイシン B の全合成

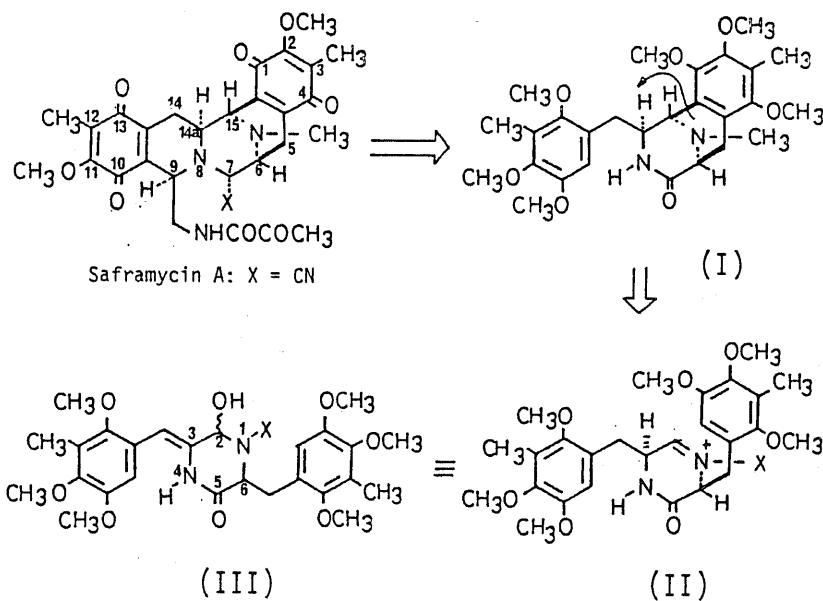
第一節 合成計画



Saframycin 類を代表とする二重分子イソキノリン系天然物は構造上次のような特徴がある。まず五環系基本骨格のうち A, E 二つの環は両方ともに *p*-キノンであるかあるいは一方が *p*-キノンで他方が *p*-キノン等価体である。次に環の結合部位に相当する三つのメチン炭素 (C-6, C-14a, C-15位) 上の立体化学はすべて Fig. 1 に示す通りであり, C-9位のメチン炭素上の立体化学は renieramycin 類を除いて α -axial に水素が, β -equatorial に置換されている。また, 骨格内の三つのメチン炭素の中で, C-5, C-7 位は官能基化されたものがあるが, C-14 位に官能基を有するものは天然

からは見い出されていない。

以上の点を考慮して二重分子イソキノリンキノン抗生物質の逆合成 (Chart 8) を以下に示すように考えた。



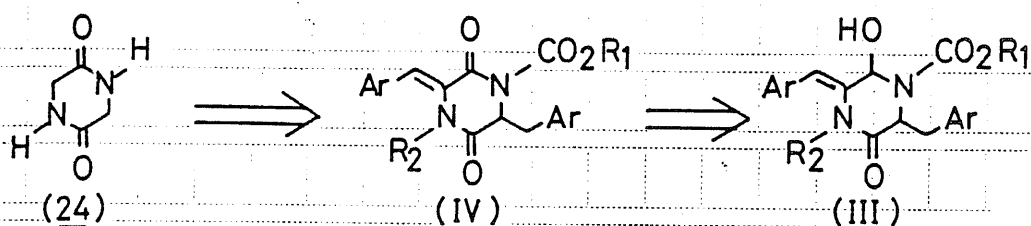
(Chart 8)

Saframycin A (13) を例にした場合、二つのキノンは全合成の各段階において安定であり、しかも μ -キノンに選択的に変換可能であるヒドロキノンメチルエーテルとした。次に B 環部を図に示す位置で切断し、一方 C-7 位の官能基導入の手がかりとしてカルボニル基を選び

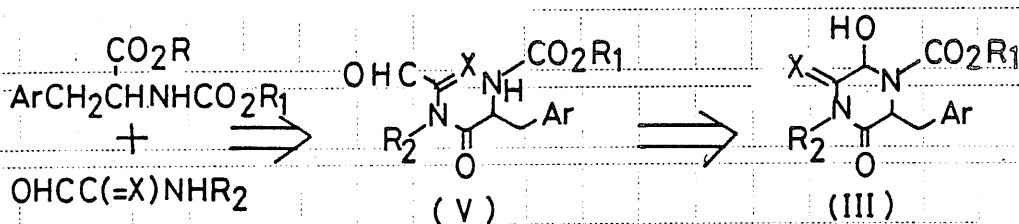
ラクトラム (I) とした。I はさらに図に示す位置で切断するとピラジノン (II) となる。しかしながら分子模型を用いた考察から II から I への変換には II の立体化学 (3,6-シス) は不利と予想される事から実際には $\Delta^{3,3a}$ を有する III を選び、これを Sub-goal とした。III を合成するためには Chart 9 に示すように 2 通りの経路が考えられる。すでに本系天然物の合成研究が 2 つのグループにより行なわれてきた。^{20, 21)} これらはいずれもアミノ酸誘導体から出発してペプチド結合形成後、アルデヒド (V) を経て III を得る経路 2 によるものである。しかしこの経路は非天然型アミノ酸を出発原料とするため、原料供給や保護基の取捨選択に問題がある。そこで著者は、本系天然物の C 環部に相当する入手容易かつ取り扱いやすいピペラジン (24) を順次位置選択的にアルキル化し得られるイミド (IV) の 2 位のカルボニル基を位置選択的に還元する事により III を得る経路 1 により、本系天然物の多様性のある合成経路を開発する

事とした。

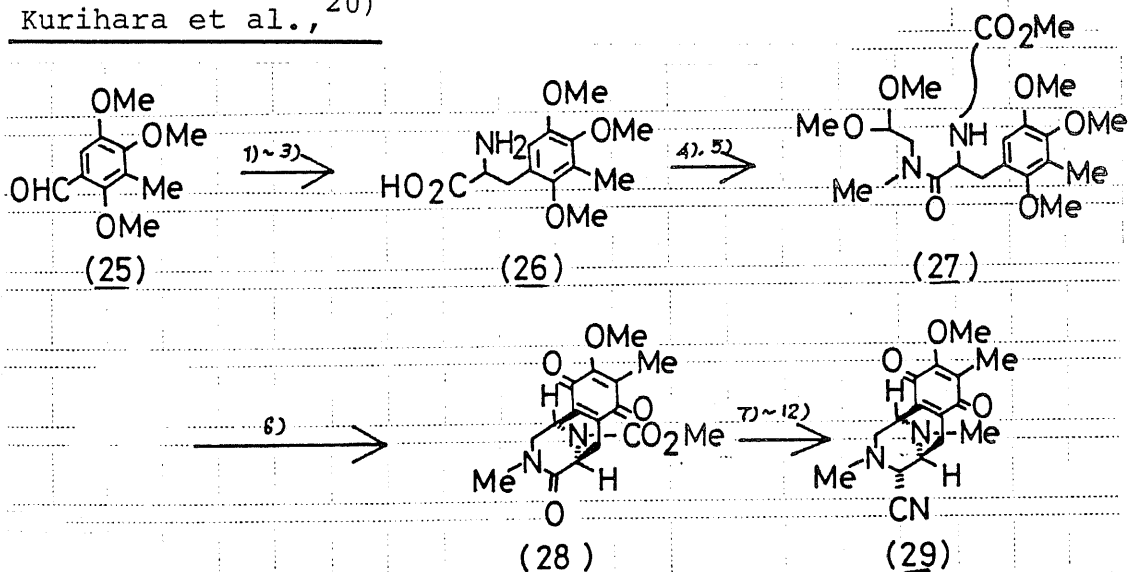
Route 1



Route 2



Kurihara et al.,²⁰⁾

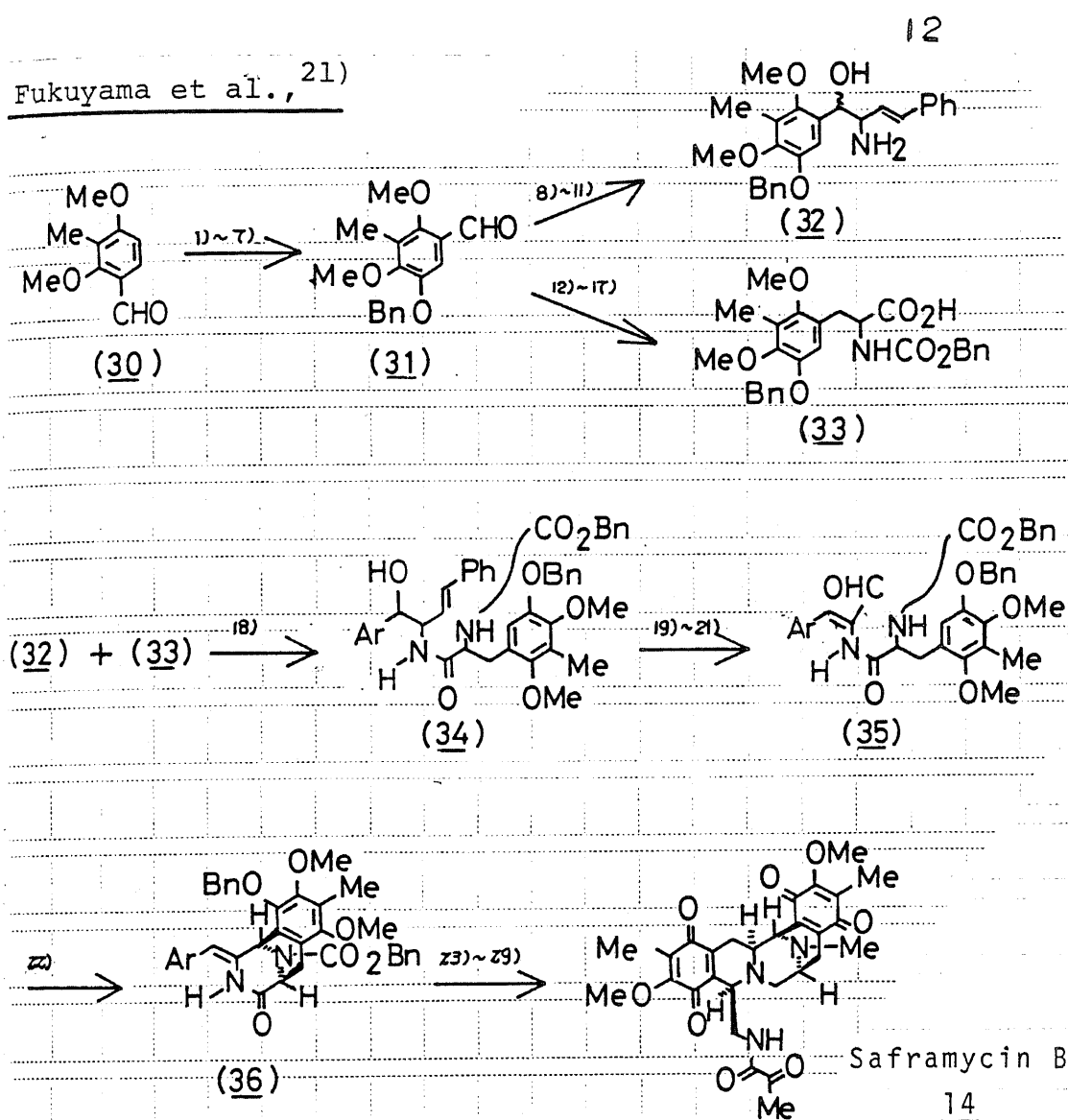


1) hydantoin, base; 2) H₂, Pd/C; 3) Ba(OH)₂; 4) ClCO₂isoBu;

5) MeNHCH₂CH(OMe)₂; 6) CF₃CO₂H; 7) NaOMe; 8) HCHO, HCO₂H; 9) DIBAL-H

10) 12M-HNO₃; 11) KCN; 12) CH₂N₂

Fukuyama et al.,²¹⁾

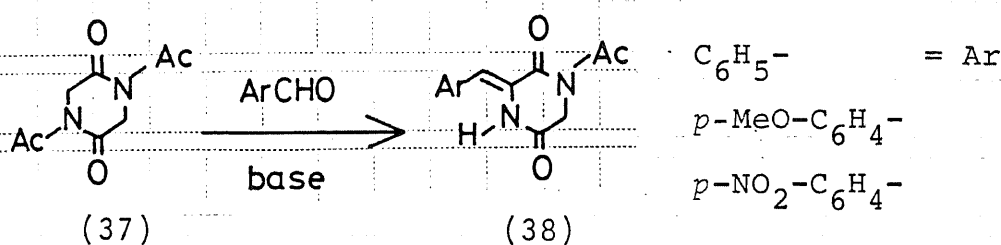


- 1) HCHO-HCl; 2) NaOAc, AcOH; 3) m-CPBA; 4) NEt₃
- 5) BnBr, K₂CO₃; 6) 3N-NaOH; 7) PCC; 8) cinnamyl
- isocyanate, *n*-BuLi; 9) PhCOCl; 10) 3N-HCl; 11) 3N-
- NaOH; 12) CNCH₂CO₂Et, KH; 13) H₂, Raney Ni; 14) BnBr, K₂CO₃; 15) HCl-
- EtOH; 16) ClCO₂Bn, PhNMe₂; 17) 3N-NaOH; 18) DCC; 19) Ac₂O, pyridine;
- 20) O₃ and then Me₂S; 21) DBU; 22) HCO₂H; 23) H₂, Raney Ni, 1000 psi,
- 100°C; 24) HCHO, H₂, Raney Ni, 1000 psi; 25) AlH₃; 26) OHCCH₂NHCO₂Bn;
- 27) H₂, Pd-C; 28) MeCOCOC1, PhNMe₂; 29) CAN

第二節 2,5-ヒペラジンジオン誘導体の合成²²⁾

イミド (45) の合成

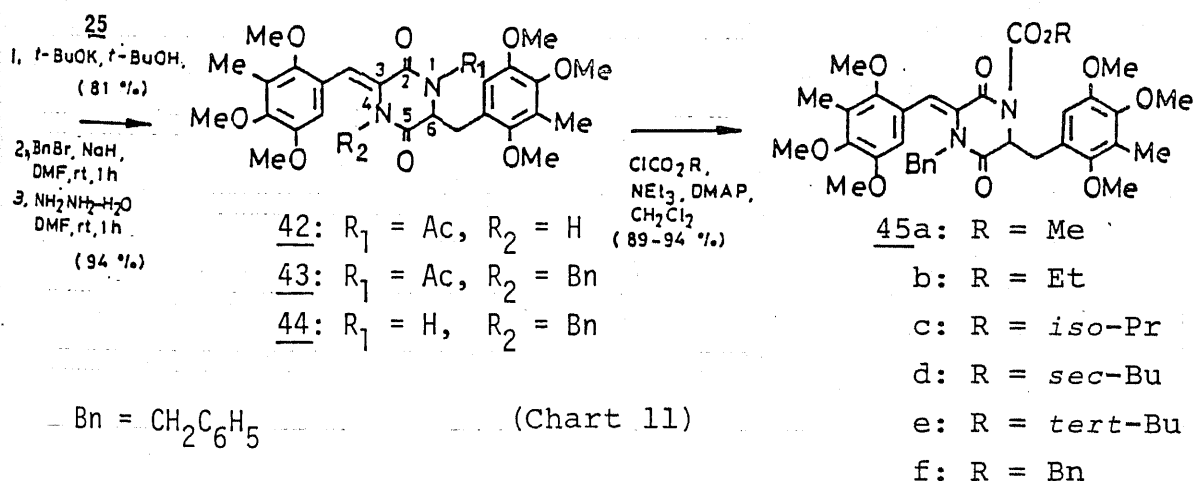
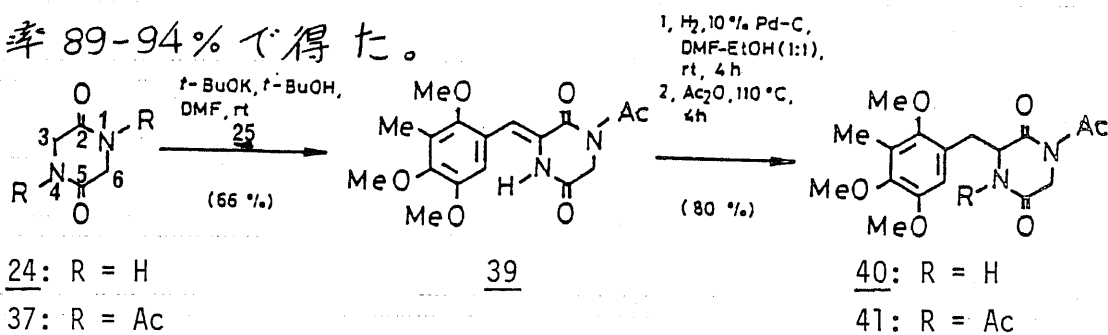
中塚ら²³⁾は 2,5-ヒペラジンジオン環上の直接アルキル化反応は、すでに 3 位がアルキル基で置換されている場合には、アミド窒素を保護しておけば二級活性位である 6 位のみが速度論支配でアニオン形成できる事を報告した。一方、Gallina ら²⁴⁾はアセタート (37) は芳香族アルデヒドと塩基触媒下縮合して 38 を収率良く与える事を見出した。(Chart 10)



(Chart 10)

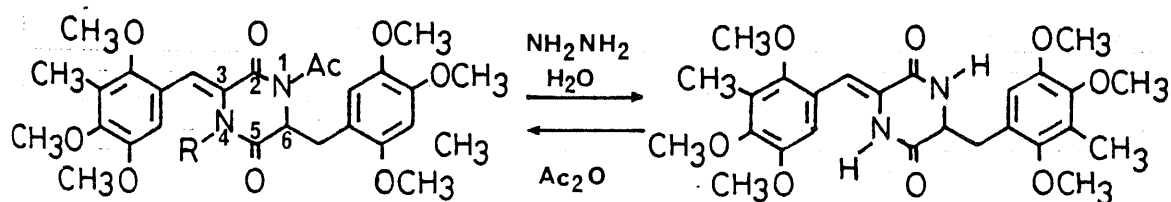
まず、ベンゾキノンから四工程 (1) $\text{Ac}_2\text{O}, \text{H}_2\text{SO}_4$ (Tiele 反応)^{26a)}; 2) $\text{Me}_2\text{SO}_4, \text{NaOH}$ ^{26b)}; 3) $n\text{-BuLi}, \text{Me}_2\text{SO}_4, \text{THF}$ 4) $\text{Cl}_2\text{CHOMe}, \text{TiCl}_4$ にて得られる芳香族アルデヒド 25 と市販の無水グリシン 24 から容易に得られる 37²⁵⁾ とを Gallina の条件 (tert-BuOK ,

DMF) にて縮合させ 39 (mp 173.5~175.5°C, 収率 66%) とした。次に 39 の二重結合を還元 (10% Pd-C, H₂, DMF-EtOH (1:1), 室温) して 40 としたのちアセチル化 (Ac₂O, 110°C, 4h) にて 41 (mp 116~117.5°C, 収率 80%) とした。41 は再び 25 と縮合させ 42 (mp 136~137.5°C, 収率 81%) とし, 次に 42 の 4 位窒素をベンジル基で保護し 43 を経て 44 (mp 170~172°C, 収率 94%) とした。最後に 44 の 1 位窒素は Grieco らの方法²⁷⁾ にてアシル化してイミド (45a-f) を収率 89-94% で得た。



中間体 (42) の構造について

ここで、42 のアセチル基の位置および $\Delta^{3,3a}$ の配置を以下のように決定した。まず、42 を常法にて脱アセチル化して得た 46 (mp 152~153°C, 収率 89%) の 6 位メチンプロトンは δ 4.42 ppm に多重線で見られるが、原料 (42) では δ 5.36 ppm に doublet of doublet, $J_1 = 6\text{ Hz}$, $J_2 = 2\text{ Hz}$ と、0.94 ppm 高磁場にシフトして観測されることから、42 のアセチル基の位置は 1 位である事がわかる。次に 46 をアセチル化すると 42 が収率 71% で再生するのみでジアセチル体 (47) は全く得られないことから、42 や 46 では 4 位の窒素上のアセチル化は困難である事がわかった。すでに Sammers ら²⁸⁾ は 48E あるいは 48Z のアセチル化は 48E だけが反応する事を見い出している。(Chart 12) 従って 42 の二重結合の配置は Z 型である事を明らかにした。

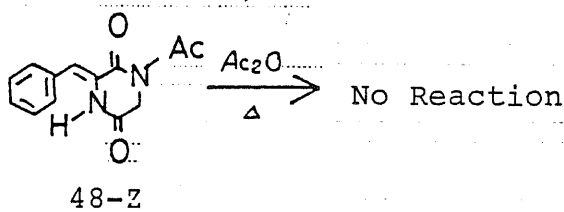
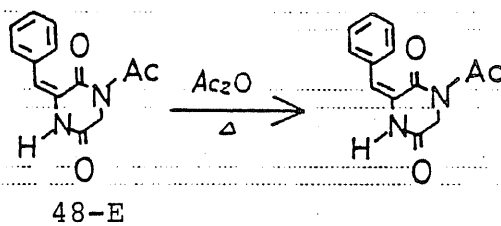


42: R = H

47: R = Ac

46

Sammers et al.,

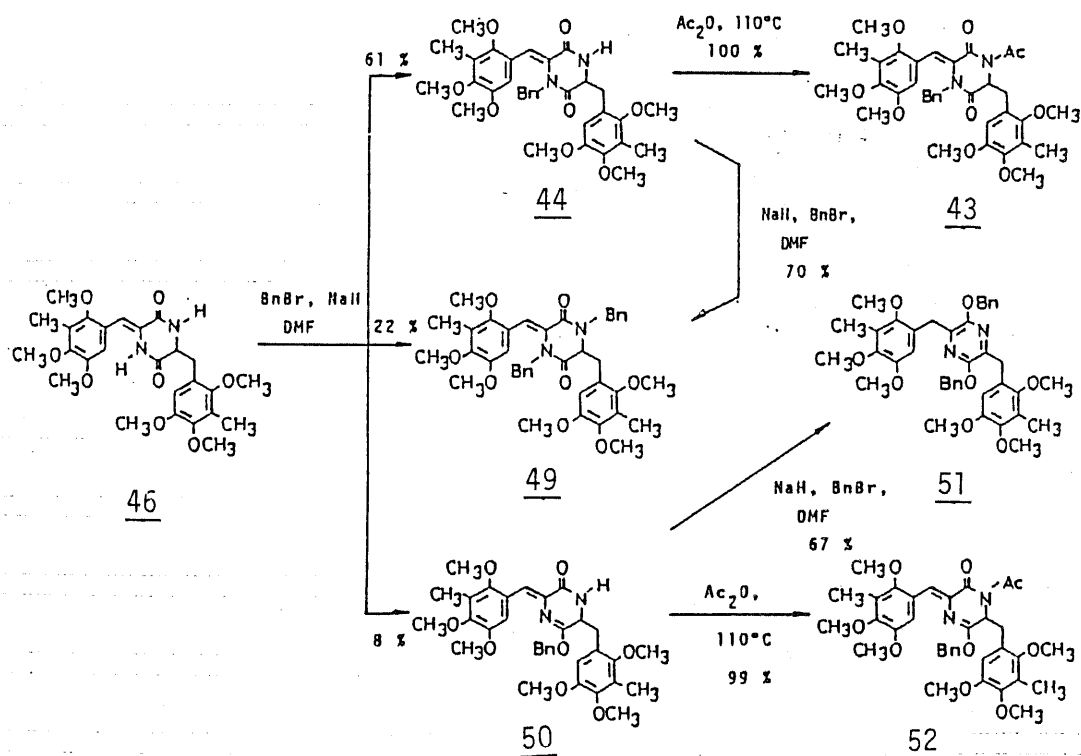


(Chart 12)

化合物(46)のアルキル化

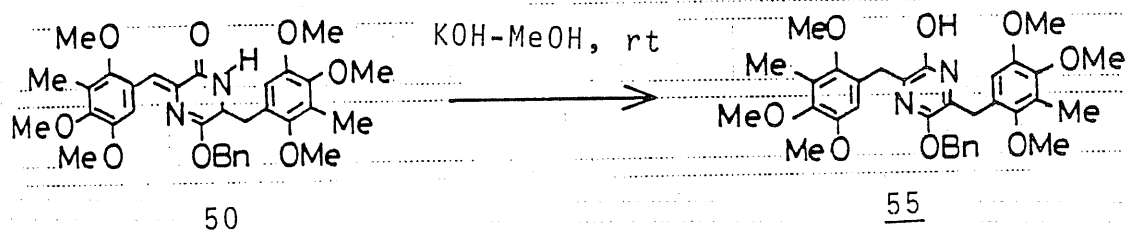
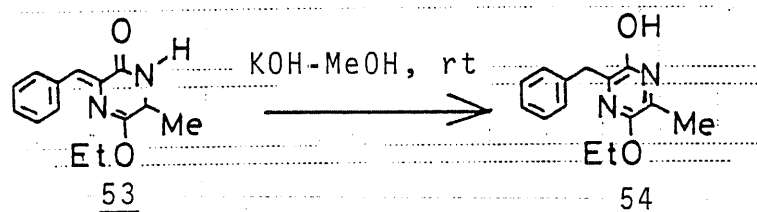
46 のアセチル化は位置選択的に 1 位に起こる事に興味をもち、次にそのアルキル化を比較検討した。すなわち、46 を DMF 中、1.1 当量の NaH 存在下臭化ベンジルにてアルキル化したところ、三種の生成物、44, 49, 50 が得られた。(尚、原料(46)を 8% 回収した。) 44 (mp 170~172°C, 収率 61%) は先に合成した標品 (Chart 11 参照) との各種スペクトルの比較ならびに混融試験により同定した。また 49 (amorphous powder, 収率 22%) は、44 のベンジル化により得た標品 (収率 70%) との比較によりその構造を確認した。最後に、50 (mp 207~209°C, 収率 8%)

は元素分析値およびマススペクトルより44の位置異性体であると推定される。このアセタート51 (mp 121~123°C) の6位メチンプロトンは50に比べ約0.9 ppm 低磁場シフトして観測される事から51は1位のアセチル体である事がわかる。また50の ^{13}C -NMR スペクトルはアミドカルボニル基は δ 162.4 ppm に一本のピークが見られるのみである。(Chart 13)



(Chart 13)

さらに 50 を NaH 存在下ベンジル化したところ
 対称ピラジン 52 (amorphous powder, 収率 67%) で
 得られた。Blake ら²⁹⁾は、ピラジノン 53 を塩基
 で処理するとピラジン (54) を与える事をすで
 に報告している。そこで、50 をメタノール中
 水酸化カリウム存在下室温にて攪拌したところ
 55 が定量的に得られた。(Chart 14)



(Chart 14)

このように 46 のベンジル化は主として 4 位
 置換体 (44) を与えた。これは 4 位のアニオン
 が 3 位二重結合上の π 電子との共鳴安定化を
 受け 1 位より先に生成するためと思われる。

第三節 D環部の構築

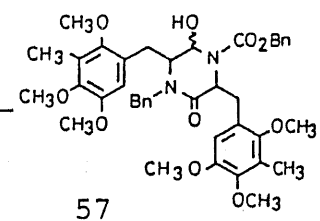
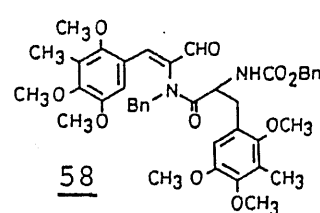
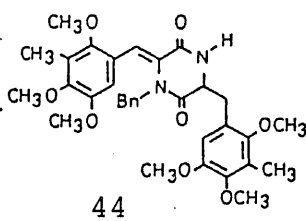
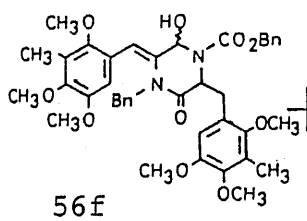
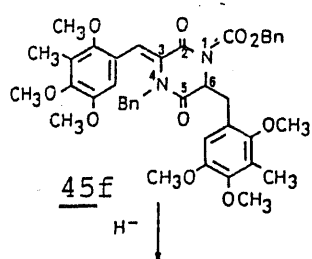
1) D環形成反応

二重分子イソキノリンキノン系抗生物質のD環部(1,5-imino-3-benzazocine 骨格)の構築にあたり、まずイミド(45)の2位カルボニルの位置選択的還元を検討した。

還元剤の検討

期待するアリルアルコール(56)を得るにはイミド(45)内の三つの性質の異なるカルボニル基の中で2位のみを位置選択的に還元する必要がある。さらに2位は3位の二重結合と共役するため α,β -不飽和カルボニルに対する1,2還元をしなければならない。そこで、45f(R=Bn)に対して種々の1,2還元剤³⁰⁾を用いて反応させたところ、 $\text{Li}(\text{tert-BuO})_3\text{AlH}$ が最も良い結果を与えた。(Table 1) 56fはIRおよび¹H-NMRスペクトルにおいてアルデヒドの吸収は見られないことから開環体(58)は否定され

た, (Chart 15)



(Chart 15)

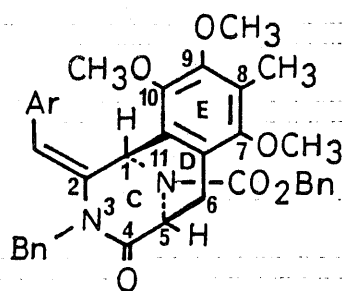
Reagents	Solvent	Conditions	Products (%)			
			<u>56f</u>	<u>44</u>	<u>57</u>	<u>45f</u>
NaBH ₄	EtOH	rt, 1 h	--	40	9	--
	AcOH	rt, 30 min	--	--	--	100
	HCl-EtOH	-20°C, 4 h	--	25	1	14
NaBH ₃ CN	HCl-MeOH	rt, 4 h	--	--	--	100
DIBAL-H	THF	-20°C, 3 h	--	100	--	--
	THF	-78°C, 4 h	--	--	--	100
9-BBN	THF	rt, 5 h	--	--	--	100
Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O	0°C, 3 day	20	--	--	80
	Et ₂ O	rt, 1 h	14	--	35	12
Li(<i>tert</i> -BuO) ₃ AlH	THF	rt, 1 h	29	57	4	--
CeCl ₃ -NaBH ₄	MeOH	40°C, 3 min	5	--	--	80

(Table 1)

しかし, 56f は約 9:1 の イソマー混合物であり
しかも非常に不安定であるため完全に単離す
る事は困難であった。尚, 44 はウレタンカル
ボニルのヒドリド還元と引き続き加水分解に
より得られたものと推定した。

D 環形成反応

次にアリルアルコール (56f) をギ酸中, 外浴
60°C にて 1 時間攪拌すると閉環体 (59f) が収率
58% で得られた。59f はマスイペクトルにお
いて m/z 708 に分子イオンピークを示す。特に
 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて (3 位および 11 位
のベンジル基を除いて) δ 124.8 ~ 152.8 ppm の間
に 11 個の芳香族四級炭素のピークが見られ,
さらに δ 46.1 ppm に 1 位のメチン炭素のピー
クが観測される事から閉環体
であると推定した。尚, 59f
の 1 位のメチンプロトンは ^1H
NMR スペクトルにおいて異常
に低磁場 (δ 6.79) に観測され

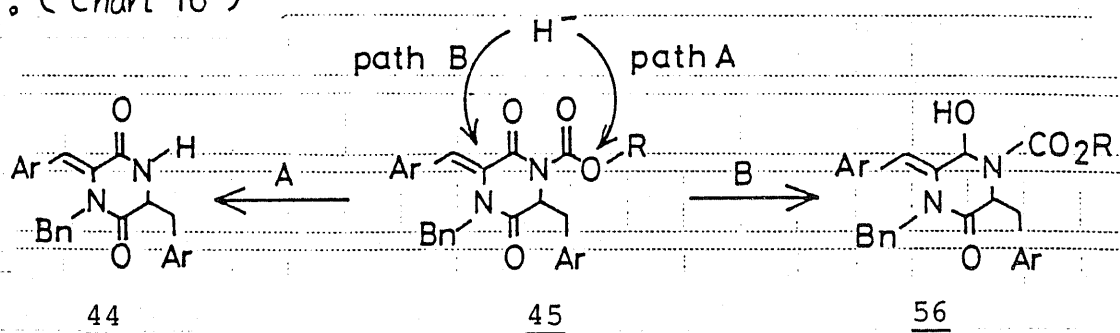


59f

るが、これは E 環の異方性効果の影響によるものと考えられる。(後に、59f の二重結合は本閉環反応の際に異性化する事が判明した。
(Chart 21 参照) ^{脚注1)}

置換基 (R) の影響

閉環体 (59) の収率向上を目的として、先の還元反応を再検討した。45f の還元において 44 が大量に得られた (Table 1) が、これは 1 位の置換基 (R) をかさ高いものとするれば path A を抑える事ができ、従って path B により 56 の収率を向上させる事ができるものと考えられる。(Chart 16)



(Chart 16)

脚注1) 本品の位置番号は 1,5-イミノ-3-ベンゾアゾシンのものに従った。

そこで45の置換基(R)を種々取り替えて2位の位置選択的な還元反応を行なった。尚、生成する56はすばやくギ酸で処理して59としてからその収率を比較した。(Table 2) 予想とおり

Starting Material R	Yield ^a (%)		Yield ^b (%)
	56	44	59
45a: CH ₃	21	40	64 (16)
45c: CH(CH ₃) ₂	69	7	60 (52)
45d: CH ₂ CH(CH ₃) ₂	45	36	60 (31)
45e: C(CH ₃) ₃	69	7	—
45f: Bn	29	57	58 (17)

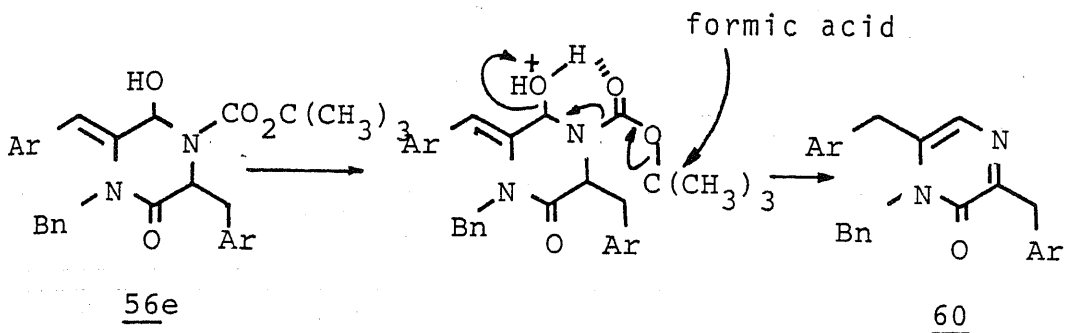
a, Yields are based on the chromatographically pure material.

b, Yields in parentheses were obtained by reduction and cyclization sequence of 45.

(Table 2)

にRの立体障害の大きいほど45の2位での還元が優先し、その結果閉環体(59)の収率は向上した。残念ながら56e (mp 155 ~ 159°C)はギ酸で処理した場合

に閉環体(59e)は全く得られず、ヒラジノン(60)が収率53%で得られた。(Chart 17) 以上、2,5-ヒペラジンジオン(37)からイミド(45)を経て二重分子イソキノリンキノン系抗生物質のCDE環部を構築した。



(Chart 17)

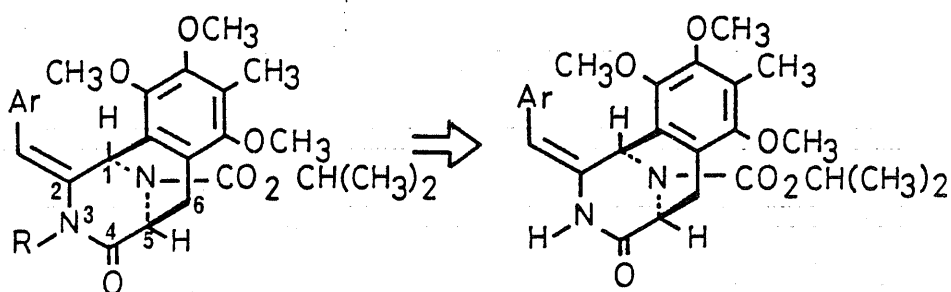
2) C 環部の化学的修飾

二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の C 環部の官能基を調整するため閉環体 (59) の化学的修飾を検討した。

脱ベンジル化

まず, 59c (mp 177~178.5℃) の脱ベンジル化を検討した。59c をパラジウムの炭素 (10%あるいは20%) 存在下, 常圧常温にて加水素分解したが全く反応は進行しない。驚くべき事に, 酸化白金中での反応では, 3位ベンジル基のベンゼン環部が還元され 6f (mp 177.5~179℃) が収率87%で得られた。(Chart 18) すでに同様の類例が報告され, Evansら^{3/a)}は $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{SO}_4$,

anisoleを用い, 一方, 村上ら^{31b)}は $AlCl_3$ -anisole を用いてこの問題を解決した。(Chart 19)



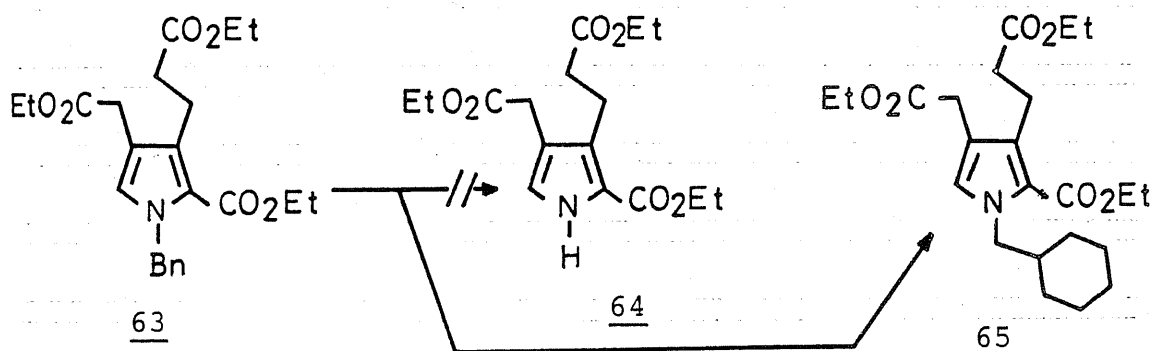
59c: R = Bn

61 : R = cyclohexylmethyl

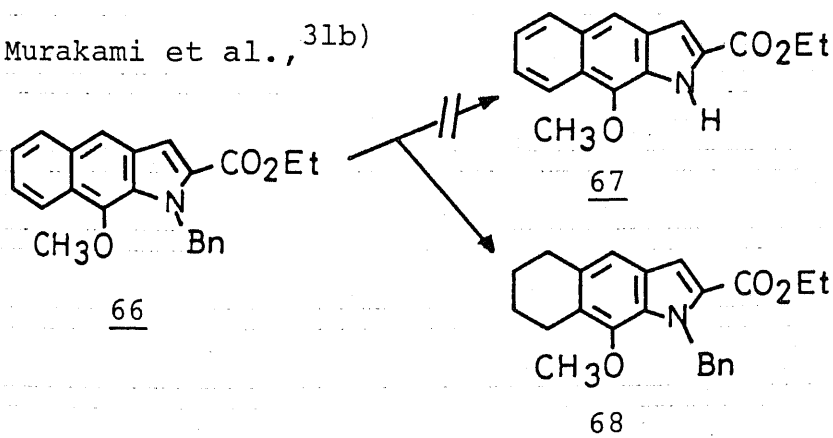
62

(Chart 18)

Evans et al.,^{31a)}

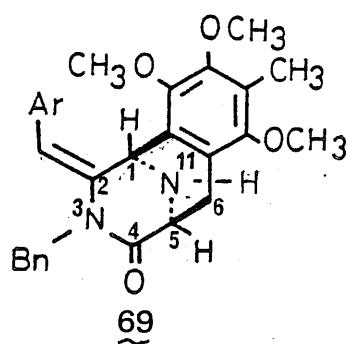


Murakami et al.,^{31b)}



(Chart 19)

そこで 59c を Evans の条件で反応させたところ 3 位の脱ベンジル体 (62) は得られず、替わりに二級アミン (69) が定量的に得られた。本品の構造は各種スペクトルデータから明らかであるが特に ^1H NMR スペクトルにおいて二つのメチンプロトン (1-H, および 5-H) が 59c に比べ約 1.0~1.2 ppm 高磁場シフトして観測された。(Table 3)



69 の生成は 11 位のカルバメートの酸加水分解, 脱炭酸によるものと思われる。以上のよう
に 3 位の脱ベンジル化には至らなかったが、従来のアミノ基のウレタン型保護基 (Z あるいは Boc) と異なりイソプロピルオキシカルボニル基は接触還元やギ酸中では安定であり、その除去は $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{SO}_4$ にて行なえる事を見出した。

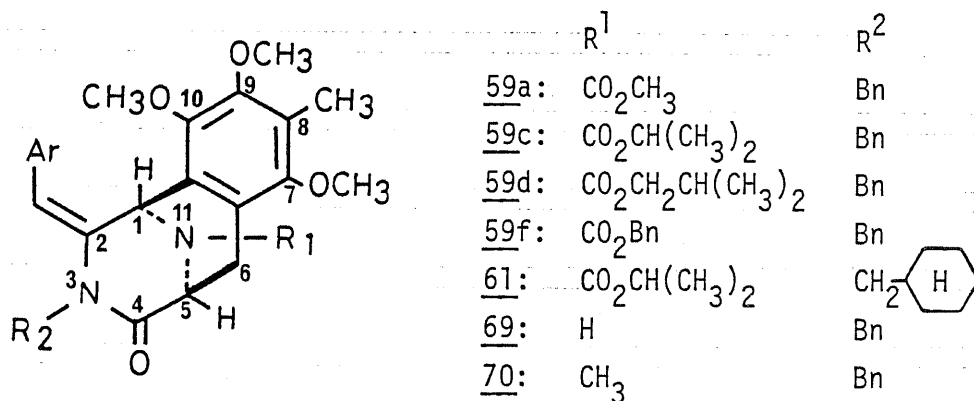
アミン窒素 (11 位) の化学的修飾

次に閉環体は同一の骨格を有する事 (Table 3)

を化学的な相互変換により明らかにする事とした。

Compounds	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm				$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm			
	H-1	H-5	C=CH	Ar-H	C-1	C-2	C-5	C-6
<u>59a</u>	6.77	5.23	6.10	7.56	45.8	121.6	53.6	28.3
<u>59c</u>	6.77	5.20	6.06	7.48	45.8	121.7	53.5	28.2
<u>59d</u>	6.78	5.26	6.10	7.54	46.0	121.7	53.6	28.3
<u>59f</u>	6.79	5.28	6.10	7.52	46.1	121.6	53.6	28.4
<u>61</u>	6.74	5.09	6.18	7.53	45.8	122.0	53.4	28.3
<u>69</u>	5.53	4.28	5.93	6.71	46.2	119.3	51.6	26.7
<u>70</u>	5.41	3.86	6.18	7.53	52.6	122.0	60.6	28.3

(Table 3)



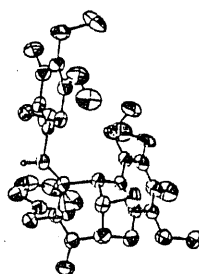
(Chart 20)

まず、69を塩基存在下クロル炭酸エステル (CCLCO_2R : $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, あるいは Bn) と反応させると、59a (収率71%), 59d (収率71%) お

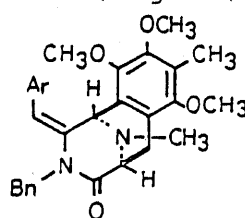
よび 59f (収率 79%) が得られ, それぞれ先の開環反応で得た標品と各種スペクトルデータが完全に一致する事から同定した。さらに, 59d はメタノール中 NaOCH_3 とともに加熱攪拌したところ 59a が収率 98% で得られた。一方, 69 をギ酸中ホルムアルデヒド存在下加熱攪拌し N-メチル体 (70) を収率 96% で得た。70 (mp 162~163.5°C) の構造は各種スペクトルデータから推定されたが, その $\Delta^{2,2a}$ ($^1\text{H-NMR}$: δ 6.18 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$)) の配置を明らかにするため, X線結晶解析を行なった。70 は結晶系 (triclinic) および空間群 ($P\bar{1}$) であり, $\text{CuK}\alpha$ 線を照射し

Formula	$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$
Crystal system	Triclinic
a (Å)	12.911 (3)
b (Å)	12.396 (3)
c (Å)	10.506 (3)
Cell volume (Å ³)	1546.5 (7)
Z	2
d calcd. (g cm ⁻³)	1.26
Space Group	$P\bar{1}$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$
2θ range	$3^\circ \leq 2\theta \leq 155^\circ$
Measured reflins	6479
Obsd. reflins	3911
R value	0.115

(Table 4)

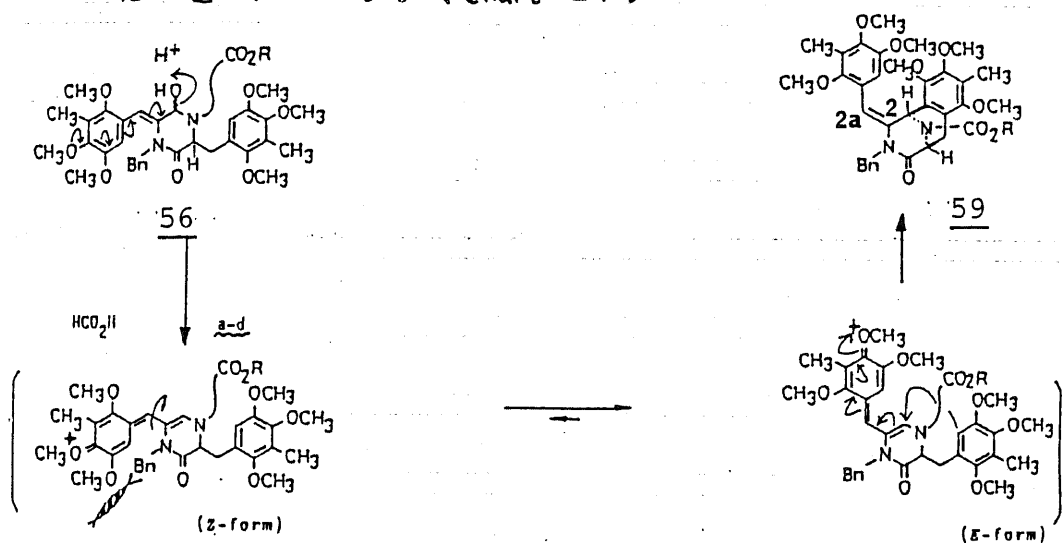


(Fig. 2)

70

直接法 MULTAN により解析したところ、最終 R 値は 11.5 % であった。(Fig. 2, Table 4)

この結果 70 の $\Delta^{2,2a}$ は E 配置である事を明らかにする事ができた。先に一連の開環体は同一の立体化学を有する事は確認しているのので、56 からの開環反応の際に二重結合が異性化すると推定できる。(Chart 21)



(Chart 21)

以上、二重分子イソキノリンキン系抗生物質の合成中間体(70)³²⁾の合成経路を確立した。

脚注 2) 無水グリシンジアセタート (37) から 70 は 11 工程、総収率 26 % で合成できた。

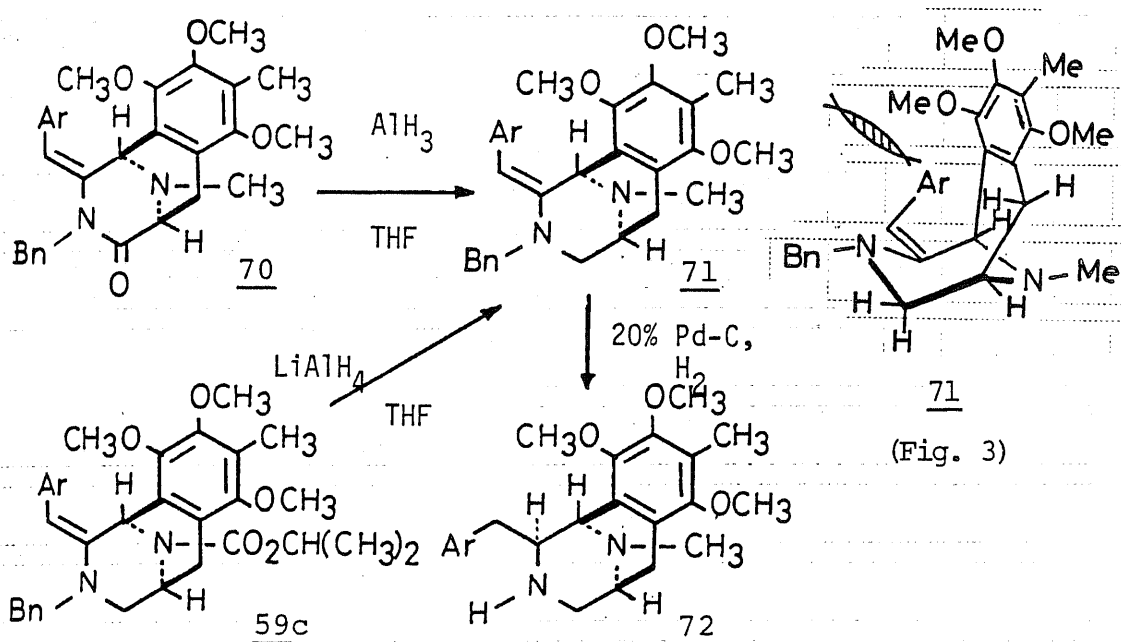
第四節 二重分子イソキノリンキノン系 抗生物質の基本骨格の合成

種々の二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の一般的合成法を確立するために、前節のN-メチル体(70)からその基本骨格の合成を検討した。ここでは、C7位に官能基をもたない化合物に限定した。ここでは、3位のベンジル基の除去、 $\Delta^{2,2a}$ の立体選択的還元および効果的なB環形成が必要となる。

二級アミン(72)の合成

70の加水素分解^{脚注3)}, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{SO}_4\text{-anisole}^{3/a)}$, および $\text{Et}_3\text{SiH}-\text{PdCl}_2\text{-NEt}_3^{3/c)}$ による3位のベンジル基の除去は原料を回収した。これは、3位窒素の塩基性が低いため、脱ベンジル化の活性が低下してしまうためと考え、まず4位のカルボニル基を除去したのち再検討する事^{脚注3)} 驚くべき事に70の $\Delta^{2,2a}$ は接触還元には全く不活性である。(類例は報告がある。³³⁾)

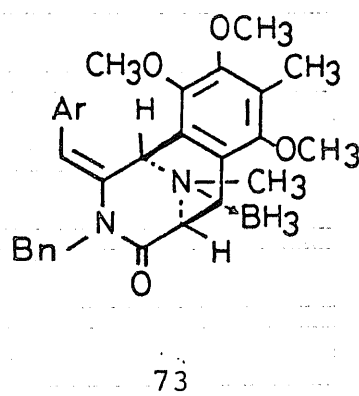
とした。アミン(71)の立体化学は $\Delta^{2,2a}$ の α 側からの立体選択的な還元によって優れていると考えられる。(Fig 3, Chart 22)



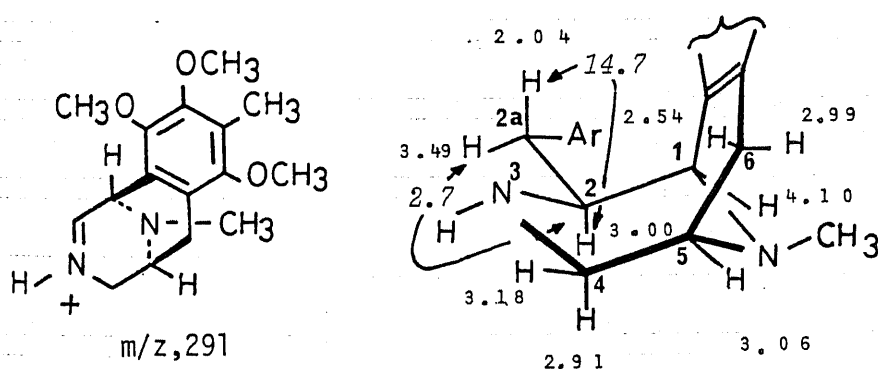
(Fig. 3)

(Chart 22)

70をTHF中、水素化アルミニウムで還元し71を収率93%で得た。これは LiAlH_4 では低収率(42%)であり、また BH_3 -THFの場合は定量的に73を与え71は全く得られなかった。なお、73はメタノール中 $\text{Et}_3\text{N} \rightarrow 0$ にて70を再生する事からその構造を確認した。



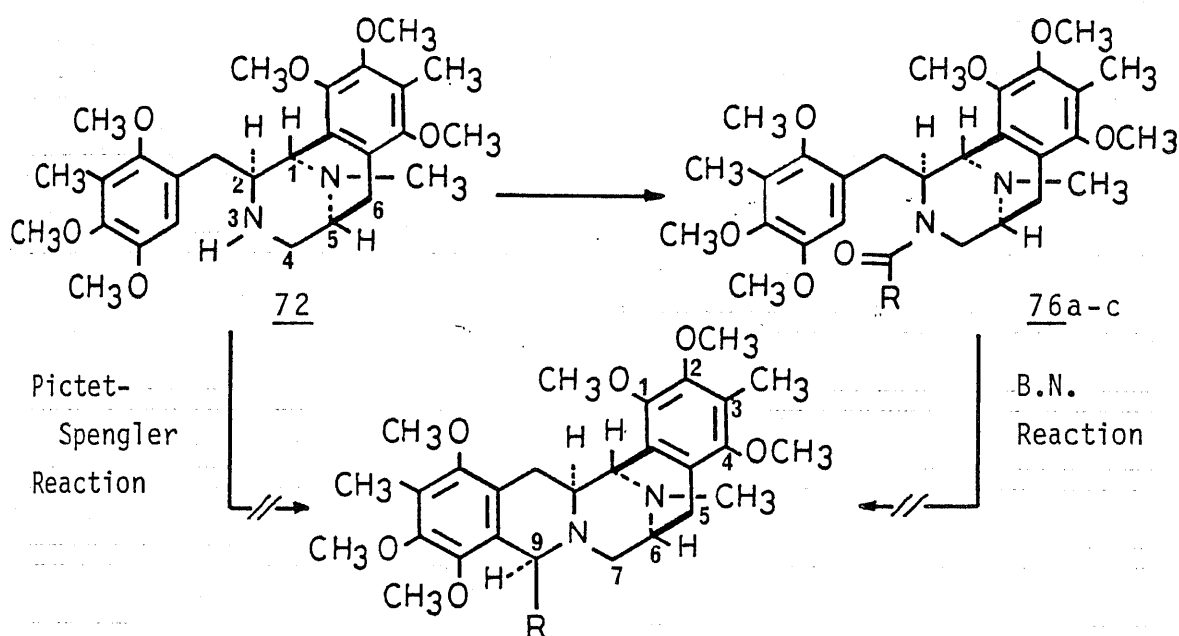
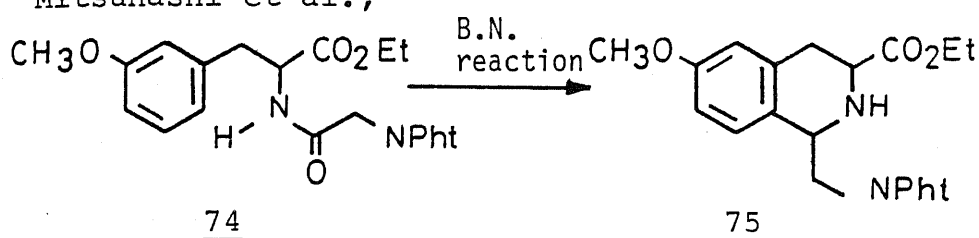
尚、71は59°Cの LiAlH_4 還元により直接得る事もできるが低収率(14%)である。71はIRおよび ^{13}C -NMRスペクトルにおいて4位のカルボニル基の吸収が消先している。次に、71をエタノール中20%パラジウム炭素存在下、内温80°C、4気圧にて反応させたところ3位の脱ベンジル化および $\Delta^{2,2a}$ の立体選択的な還元が進行しアミン(72)が収率92%で得られた。72(mp 121~122°C)はマスイスペクトルにおいて m/z 486 (M^+), 291 ($M^+ - 195$, base peak)を示し、さらに ^1H -NMRスペクトルにおいて2位のメチンプロトン(δ 3.00)が隣接する2a位のメチンプロトンと結合定数 14.7, 2.7 Hzのカップリングを示す事からその構造を確認した。



(Fig. 4)

基本骨格の合成アプローチ

次にアミン(72)からの閉環反応を検討した。この際、二重分子イソキノリンキノン系抗生物質のB環形成と同時に9位側鎖が導入できれば合成段階を短縮できる。そこで三橋らの報告³⁴⁾を採用した。すなわち、72と phthalimido-acetyl chloride³⁵⁾より収率89%で得られるアミド(76a: mp 218~219°C)を種々の条件で *Biscler-Napieralski* (B.N.) 反応を試みたが不成功であった。一方、72と ClCOCO_2Et より収率80%で得たアミド(76b: mp 130~132°C)のB.N.反応も不成功であった。さらに、B環形成だけを目的として、72を常法にイホルミル化し得た76c (mp 130.5~132°C, 収率64%)のB.N.反応を検討したが、全く反応は進行しなかった。(Chart 23) 尚、72の *Pictet-Spengler* 反応 ($\text{HCHO}-\text{MeOH}$, heat) も不成功であった。このように従来法による二重分子イソキノリンキノン系抗生物質のB環形成は困難であった。これは芳香環上の官能基の置換様式や3位窒素上の立体障害などが原因と思われる。

Mitsuhashi et al.,³⁴⁾

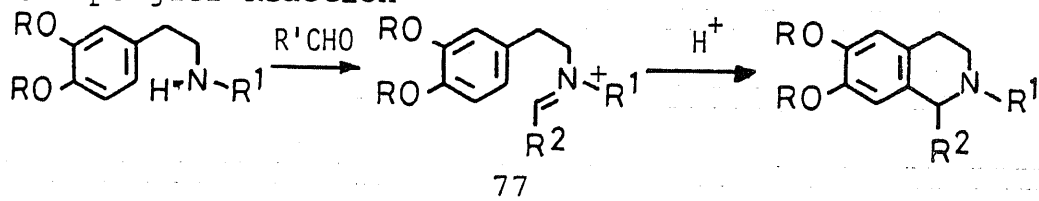
(Chart 23)

N,O-アセタールを経由する基本骨格の合成³⁶⁾

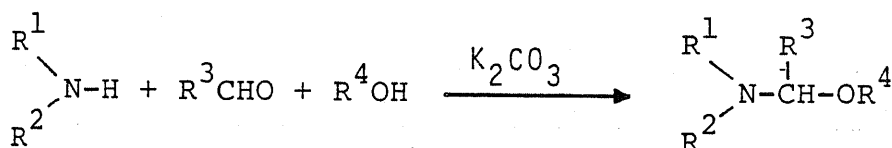
一般に Pictet-Spengler 反応は β -アリールエチルアミンとアルデヒドから生成する Schiff 塩基 (77) を経て進行すると考えられている。³⁷⁾ 一方、古くからアルコール中、炭酸カリウム存

在下，二級アミンとアルデヒドにより *N,O*-アセタール (78) が得られる事が知られている。³⁸⁾ さらに，中塚ら³⁹⁾は *N,O*-アミドアセタール (79) は酸酐媒にて閉環する事を報告した。(Chart 24) そこで，*N,O*-アセタール (78) を経る改良 Pictet-Spengler 法を考案し，まずモデル実験を計画した。(Chart 25)

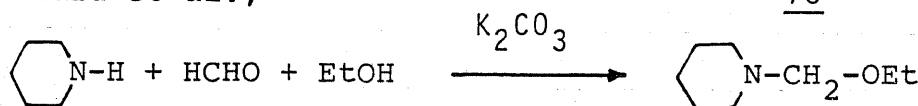
Pictet-Spengler Reaction³⁷⁾



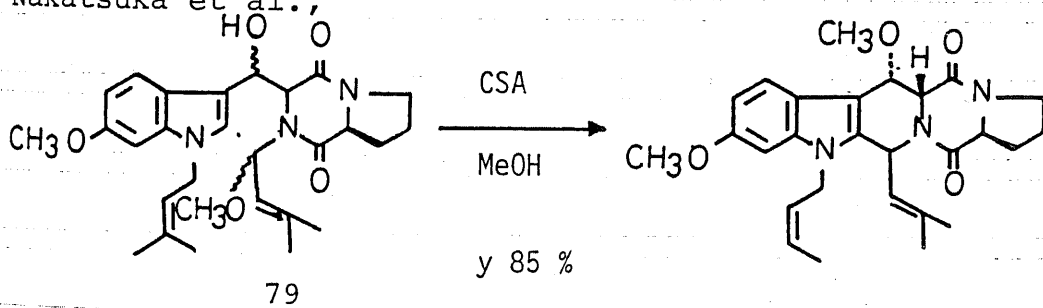
Stewart et al.,^{38a)}

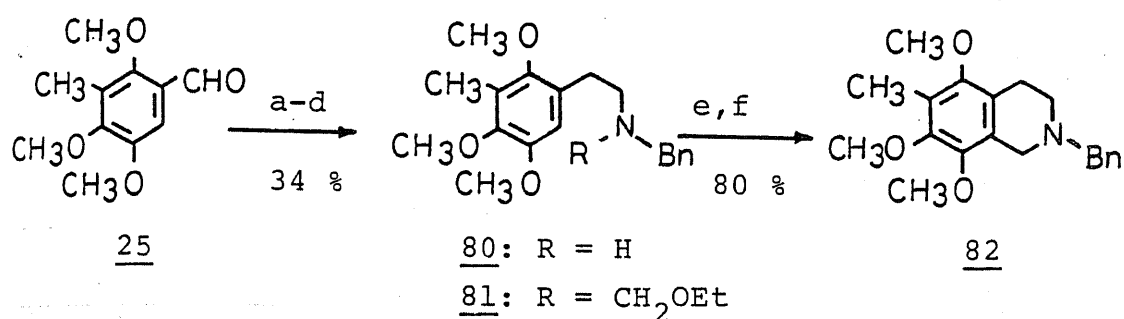


Quintard et al.,^{38b)}



Nakatsuka et al.,³⁹⁾



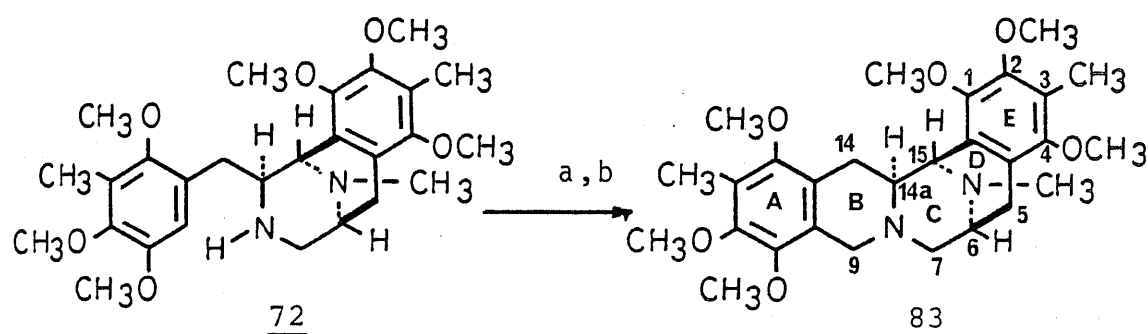


a: CH₃NO₂, AcONH₄, heat; b: LiAlH₄, THF; c: PhCHO, benzene, heat; d: NaBH₄, EtOH; e: HCHO, EtOH, K₂CO₃; f: CF₃CO₂H.

(Chart 25)

すなわち、アルデヒド (25) から 4 工程で得た二級アミン (80: bp 196-198°C/2mmHg, 収率 34%) をエタノール中、炭酸カリウム存在下、過剰のパラホルムアルデヒドと反応後、無機物をろ去、ろ液を濃縮し N,O-アセタール (81) を得た。81 は室温にて数時間放置すると分解するため、¹H-NMR スペクトルにて δ 4.07 (2H, s) にアセタールのメチレンの吸収を確認したのち、トリフルオロ酢酸中、室温にて 1 時間攪拌したところ閉環体 (82) が収率 80% で得られた。82 (bp 128~132°C/1mmHg) はマスマススペクトルにて m/z 327 に分子イオンピークを与えるほか、¹H-NMR スペクトルにおいて、80 の δ 6.45 (1H, s)

の芳香族プロトンが消失し、新たに δ 3.52 にイソキノリンの1位のメチレンプロトンの吸収が見られる事からその構造を確認した。このようにモデル実験に成功したので、次に 72 に対して同様に反応を行な、たところ五環系化合物 (83) が収率 81% で得られた。(Chart 26)



a: HCHO, K_2CO_3 , EtOH; b: CF_3CO_2H

(Chart 26)

83 (mp 158.5~160°C) は各種スペクトルデータからその構造が確認できるが、特に 1H -NMR スペクトルにおいて新生した9位のメチレンプロトンが AB タイプに現われ、さらに 14a 位のプロトンが 14 位の β -axial プロトンと 11.5 Hz の結合定数でカップリングしている事から BC 環はトランス配置である事が明らかとなった。

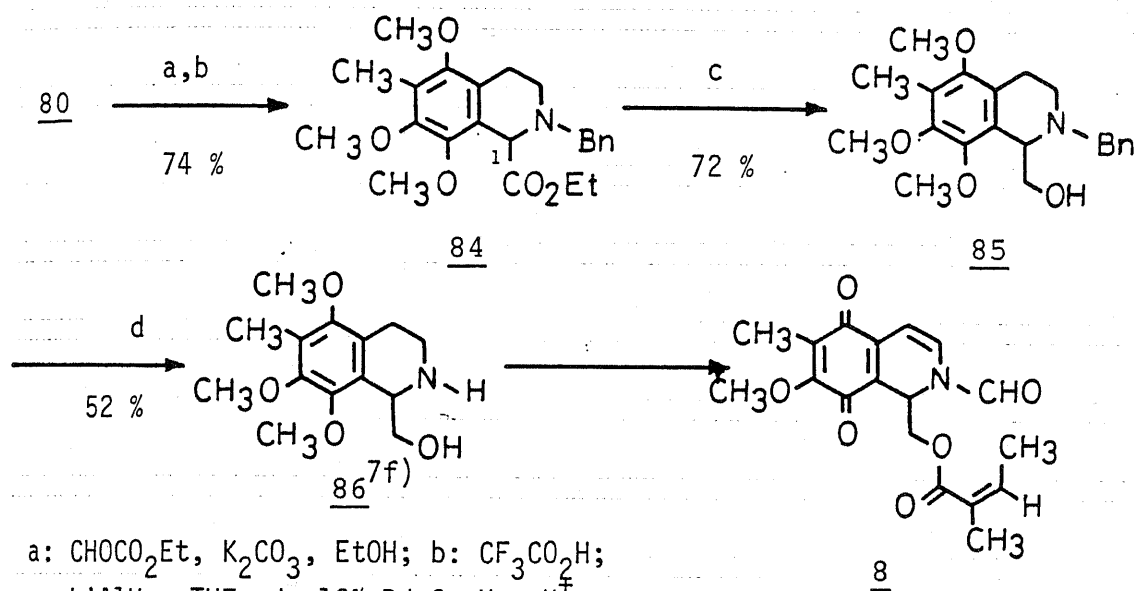
第五節 9位側鎖の導入

前節で合成した基本骨格を有する五環系化合物(83)の9位に選択的に炭素-炭素結合を形成する事は困難であるため、先の閉環反応においてパラホルムアルデヒドの替りに、グリオキサール酸エステル類を用いる事とした。この際、9位炭素上の立体制御が問題である。

セデル反応

まず、二級アミン(80)を用いてグリオキサール酸エステル類との反応を検討した。すなわち、80をエタノール中、炭酸カリウム存在下過剰のグリオキサール酸エチル^{40a)}と反応させたのち、続いてトリフルオロ酢酸中、室温にて1時間攪拌させたとこり閉環体(84)が収率74%で得られた。84はマスマスペクトルにおいて分子イオンピーク(m/z 399)は見られないものの m/z 326(M^+-73)に *base peak* が観測された。IRスペクトルでは、 $\approx 1715\text{ cm}^{-1}$ にカルボニル

基の吸収が見られ、さらに $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいてイソキノリンの1位のプロトンが δ 4.53 (1H, s) に観測された。(Chart 27)

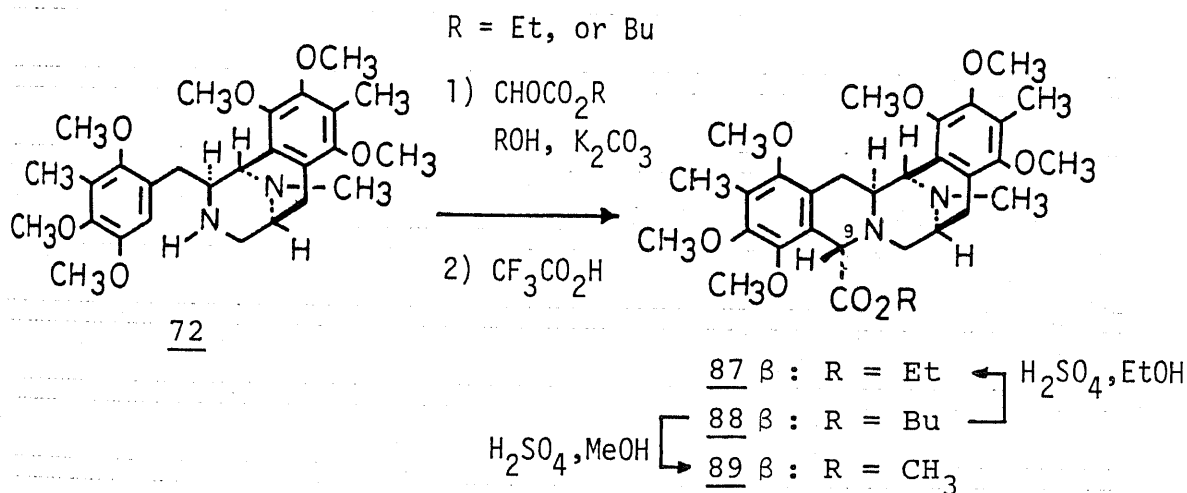


(Chart 27)

尚、エステル (84) は THF 中 LiAlH_4 で還元するとアルコール (85) が収率 72% で得られた。この 85 は脱ベンジル化すると既知の 86^{7f)} (mp 119~120°C) が収率 52% で得られ、標品との TLC, 混融試験, 各種スペクトルデータが完全に一致する事から同定した。(86 は天然物 (8) の合成中間体である。

9位側鎖の導入とその立体化学

モデル実験同様，アミン(72)をグリオキサール酸エチルと反応させたのちトリフルオロ酢酸で処理したが，エステル(87β)の収率は8%であり，72を37%回収した。そこで溶媒効果による収率の向上を期待して，72をブタノール中炭酸カリウム存在下，過剰のグリオキサール酸ブチル^{40b)}と反応させたのち無機物をろ去後(この場合はブタノールは留去せずに)トリフルオロ酢酸中，室温にて1時間撪拌したところエステル(88β)が収率70%で得られた。(Chart 28)

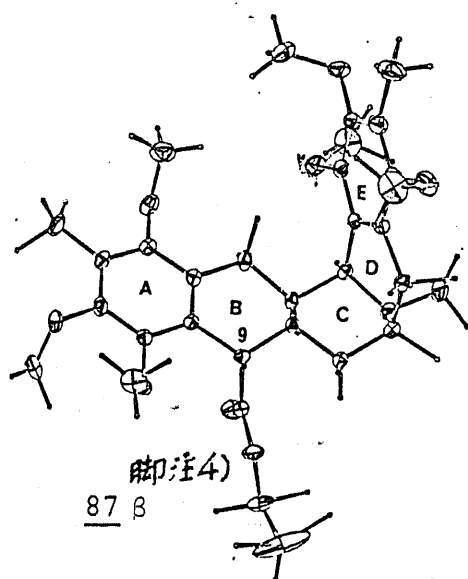


(Chart 28)

β (mp 209 ~ 211°C) はマスマスペクトルにおいて m/z , 570 に分子イオンピーク, 497 に base peak を示し, IR スペクトルでは $\sim 1715\text{ cm}^{-1}$ にカルボニル基の吸収, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは δ 4.56 に9位のメチンプロトンの吸収が観測される。

一方, β (mp 111 ~ 112°C) はマスマスペクトルにおいて m/z 598 に分子イオンピーク, 497 に base peak を示し, IR スペクトルでは $\sim 1720\text{ cm}^{-1}$ (C=O), $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは δ 4.56 (1H, s, 9-H) が観測された。尚, β はエタノール中硫酸存在下4日間加熱還流したところ β が収率72%で得られた事から両者の9位の立体配置は同じである事が確認できた。しかしながらこれらの配置をスペクトルデータから決定する事は困難であるため, β を用いてX線結晶解析を行なった。(Fig. 5) 本品の結晶系は monoclinic, 空間群 $P2_1/C$ に属し, 直接法 MULTAN により解析したところ, 最終R値は 8.8% であった。(Table 5) この結果, β の9位は, α -axial/配置でエステルが, β -equatorial/配置で水

素が存在している事が明らかになった。



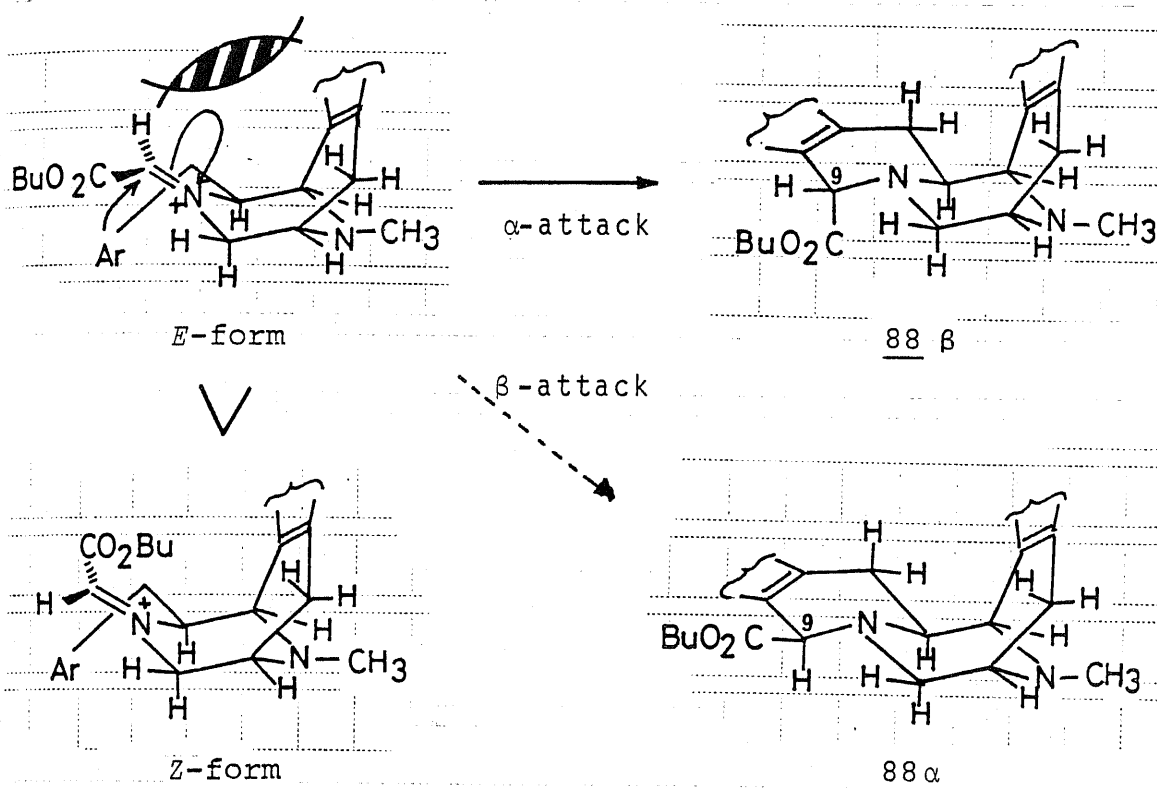
(Fig. 5)

Formula	$C_{31}H_{42}N_2O_8$
Crystal system	Monoclinic
a (Å)	25.972 (6)
b (Å)	12.613 (1)
c (Å)	9.734 (4)
Cell volume (Å ³)	2994.21
Z	4
d calcd. (g cm ⁻³)	1.27
Space group	$P 2_1/C$
Radiation	CuKα
2θ range	$3^\circ \leq 2\theta \leq 155^\circ$
Measured reflns	6530
Obsd. reflns	5044
R value	0.088

(Table 5)

従、て、N,O-アセタールを経る閉環反応はアセタールを酸処理して生ずる立体化学的に有利なE型イミニウムイオンに対して立体障害の少ないα側からの分子内閉環反応により高立体選択的に生成物を与えるものと考えられる。(Chart 29)

脚注4) 化合物番号のα,βの表示は、9位の水素の配置を示す。

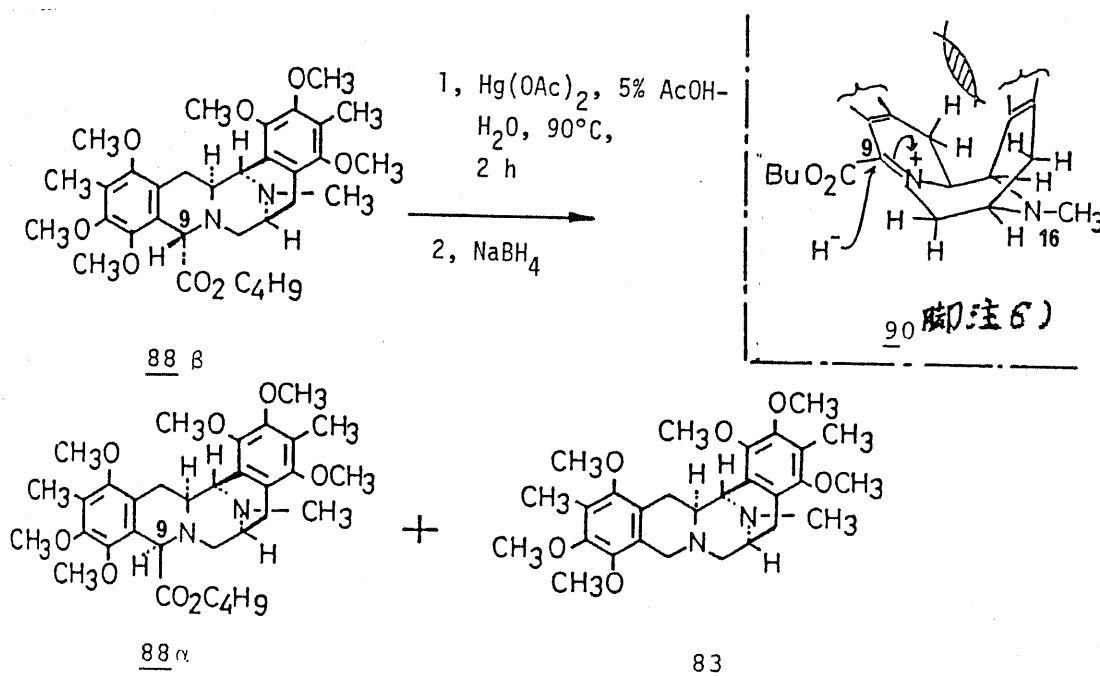


(Chart 29)

9位の反転

二重分子イソキノリンキノン系天然物の多くは9位炭素上の立体配置が **88 β** とは逆の配置（すなわち **88 α** タイプ）である。そこでまず **88 β** の9位の塩基触媒エノール化を経る反転を検討した。すなわち、**88 β** を LDA あるいは水素化ナトリウムと反応させたのち水を加えてプロトン化する方法、または **89 β** ^{脚注5)} をメタノール中 NaOMe 存在下加熱攪拌ののちで

ロトン化する方法を用いたが、いずれも定量的に原料を回収した。そこで次にイミニウム塩(90)の α 側からの立体選択的な還元による反転を期待して脱水素、還元による方法⁴⁾を検討した。(Chart 30)



(Chart 30)

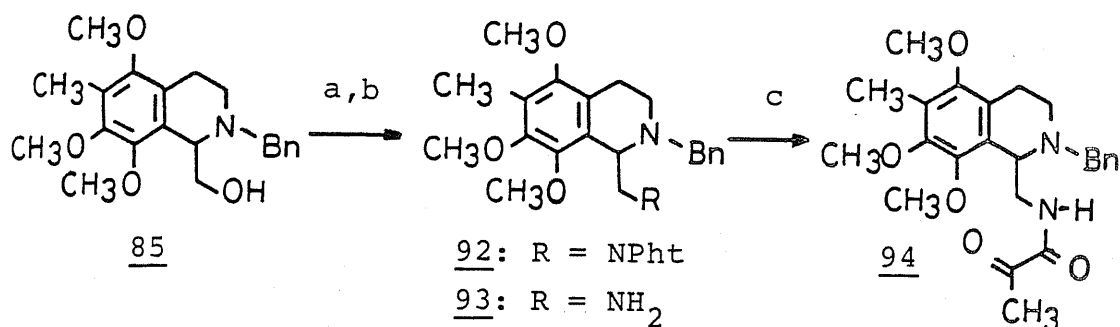
脚注5) メチルエステル(89B: mp $192\sim 194^\circ\text{C}$)は88Bのエステル交換により得た。(Chart 28)

脚注6) 90において16位の窒素は橋頭位であるためここでのイミニウム塩の生成は困難であると考えられる。

すなわち, 88β の 5% 酢酸水溶液に 10 当量の酢酸第二水銀を加え, 90°C , 2 時間攪拌しイミニウム塩 (90) としたのち, 水素化ホウ素ナトリウムにて還元した。残留液は抽出分離したところ中性画分から目的とする 88α (mp $174\sim 176^\circ$) が収率 71% で得られた。(88β を 6% 回収) 88α は特に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて δ 4.09 に 9 位のメチンプロトンの吸収が観測された。尚, 塩基性画分からは 83 が収率 13% で得られ, 標品 (Chart 26) との混融試験, IR スペクトル, および他のスペクトルデータが一致する事からその構造を確認した。ここに, 二重分子イソキノリンキノン系抗生物質のもつすべての立体化学を調整できた。

9 位側鎖の変換

次にエステル (88α) から 9 位側鎖の官能基変換を検討した。まず, 88α を THF 中 LiAlH_4 還元したところアルコール (91α : mp $152.5\sim 154^\circ\text{C}$) が収率 77% で得られた。本品の構造は各種ス

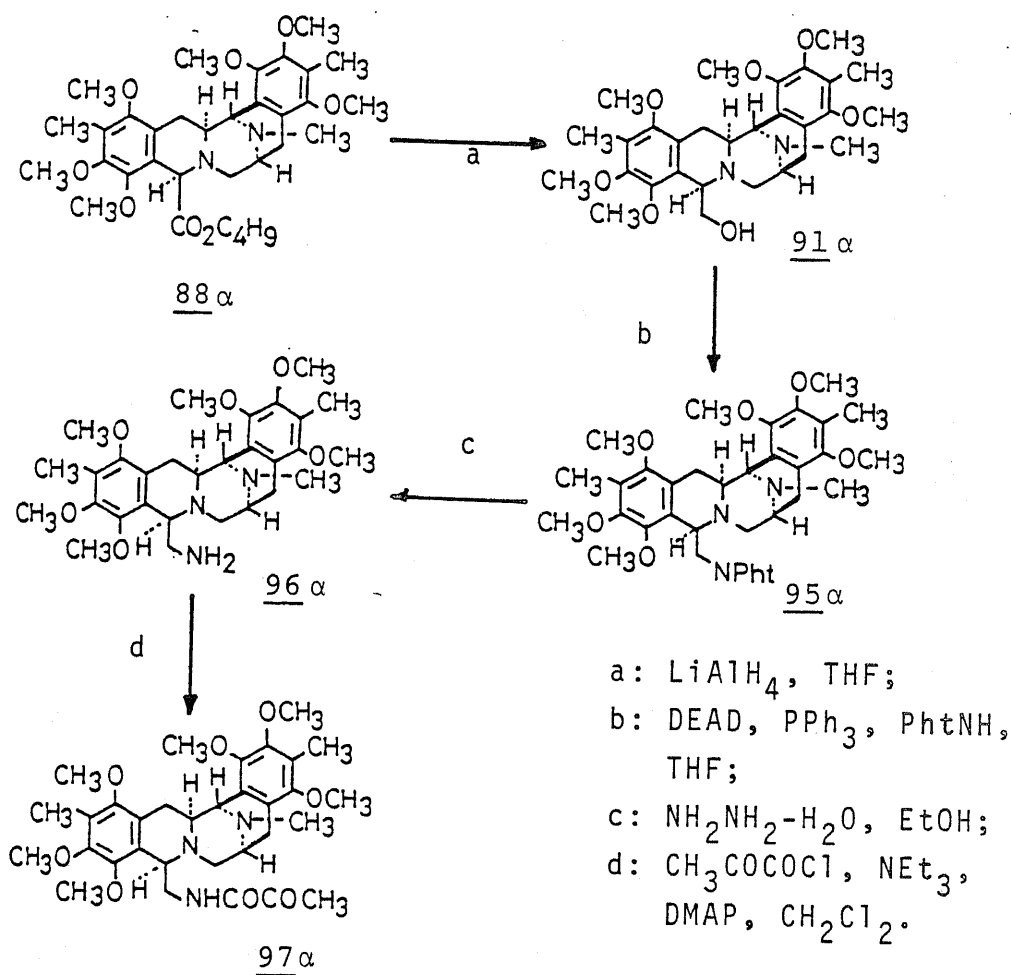


a: DEAD, PPh_3 , PhNH , THF; b: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH;
 c: CH_3COCOC , NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 .

(Chart 32)

アルコール (85) を THF 中, トリフェニルホスフィン, アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) 存在下フタルイミドと反応させたところイミド (92, mp $140 \sim 141.5^\circ\text{C}$) が収率 86% で得られた。85 はマスイスペクトルにおいて分子イオンピーク (m/z 486) は観測されない。次に 92 をエタノール中ヒドラジンと反応させアミン (93) としたのち, 93 を塩基触媒下ピルボイルクロリド⁴⁵⁾を用いてアシル化したところアミド (94, mp $125.5 \sim 127^\circ\text{C}$) が収率 77% で得られた。94 は特に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて δ 2.42 にアシルメチル基の吸収が見られた。以上のようにモデル化合物での変換に成功した。そこで次に $9/\alpha$

を用いて検討した。(Chart 33)



(Chart 33)

先と同様に 91α を光延反応に付しイミド (95α) を得た。本品 (amorphous powder) はマスイスペクトルにおいて, m/z 657 に分子イオンピーク, 497 に base peak が見られ, IR スペクトルにおいて $\sim 1770, 1710 \text{ cm}^{-1}$ に特徴的なイミドカルボ

ニルの吸収が現われる。一方 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは δ 7.59~7.67 にフタロイル基のベンゼン環のプロトンが、さらに δ 4.03 (1H, dd, $J=9.0$, 3.7 Hz, 9-H), δ 3.57 (1H, dd, $J=13.7$, 9.0 Hz, 9-CH), δ 3.39 (1H, dd, $J=13.7$, 3.7 Hz, 9-CH) に ABX タイプのプロトンの吸収が観測される。次に 95 α はアミン(96 α)を経て、ヒルボイル化しアミド(97 α)に収率 76% (3段階通算) で変換した。97 α (mp 135.5~137°C) はマスイスペクトルにおいて m/z 597 に分子イオンピーク, 497 に base peak が見られる。IR スペクトルでは, ν 3350 cm^{-1} (NH), 1715 cm^{-1} (CO), 1690 cm^{-1} (CO) の吸収が観測された。さらに $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは δ 8.56 (NH), δ 2.34 (COCH_3) の吸収が見られる事からその構造を確認した。このように、二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の9位側鎖の立体を制御するとともに官能基を効果的に変換する一般的手法を開発した。

第六節 酸化的脱メチル化反応

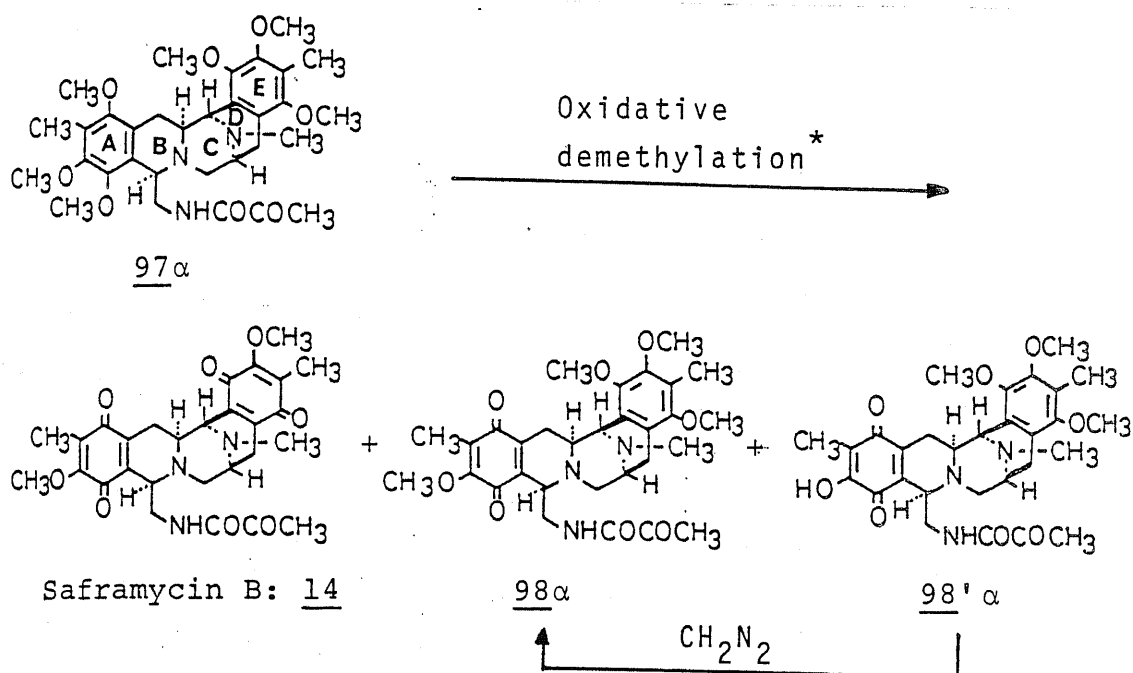
(±)-サフラマイシンBの合成

Saframycin B (14)の合成において残された問題はp-キノンへの変換である。すでにヒドロキシンジメチルエーテルを酸化的に脱メチル化してp-キノンを得るための種々の試薬が報告されている⁴⁶⁾が、著者は、その中で、含窒素異頂環キノン類の合成に应用されている硝酸第二セリウムアンモニウム (CAN)^{46c)}, argentic oxide (AgO)^{46b)}, および硝酸^{46a)}を選び、97αについて検討する事とした。

酸化的脱メチル化反応

97αの6M硝酸中のAgOや含水アセトニトリル中でのCANによる反応は定量的に原料を回収した。そこで、次に97αを10M硝酸中、室温にて1時間攪拌したところ、原料は完全に消失し、三つの生成物(14, 98α, および98α')が得られた。得られた14(収率1.5%)は

マスイスペクトル, UVスペクトル, およびTLCの挙動が天然物と一致した。 98α (mp 203~205°C (dec.), 収率 12%) はUVスペクトルにおいて特徴的なp-キノンの吸収を示す事, その元素分析値 ($C_{30}H_{37}N_3O_8$) およびマスイスペクトルの分子イオンピーク m/z 567 は原料 (97α) に比べ C_2H_6 (m_w 30) だけ少ない事から二つの芳香環のうち一方だけがキノンになったものである事がわかった。(最終的な構造確認については p 55 参照) また, $98\alpha'$ (amorphous powder, 収率 27%) は各種スペクトルデータから 98α の加水分解物であると推定されたので, ジアゾメタンによりメチル化すると 98α が収率 81% で得られる事からその構造を確認した。(Chart 34) さらに, 97α を 16M 硝酸中, 室温にて 1 時間攪拌したところ saframycin B (14) に若干の収率向上 (3.7%) が見られた。(この場合には, 98α , $98\alpha'$ の生成は確認できなかった。) ここに, (±)-saframycin B (14) の全合成を達成したが, あまりにも低収率である。



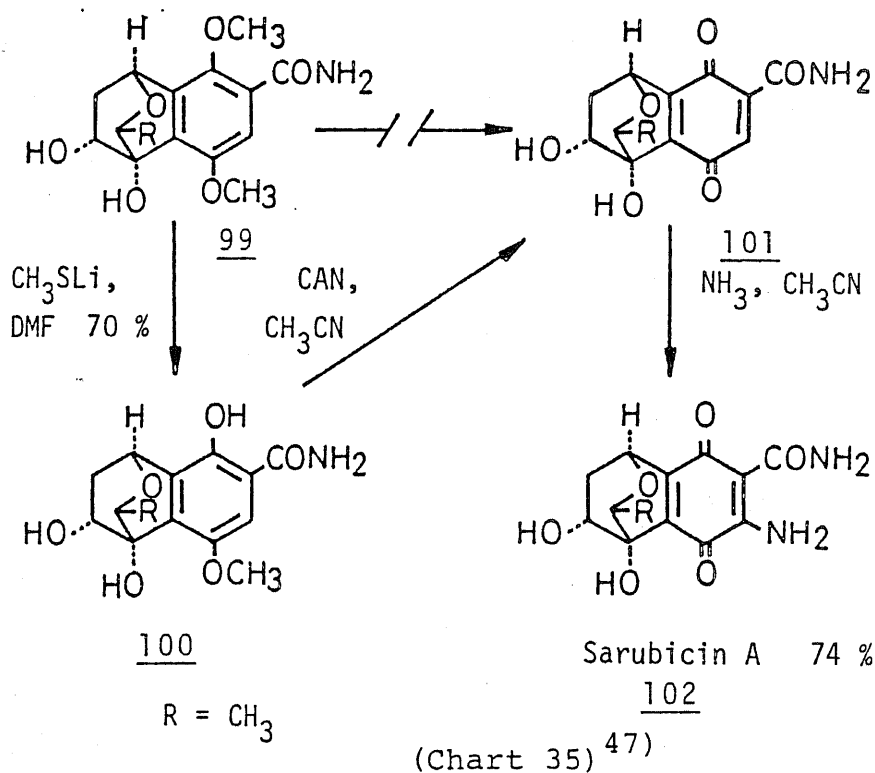
* Oxidative demethylation

Conditions	Products		
	<u>14</u>	<u>98</u> α	<u>98'</u> α
8M HNO ₃	—	—	—
10M HNO ₃	1.5 %	12 %	27 %
16M HNO ₃	3.7 %	—	—

(Chart 34)

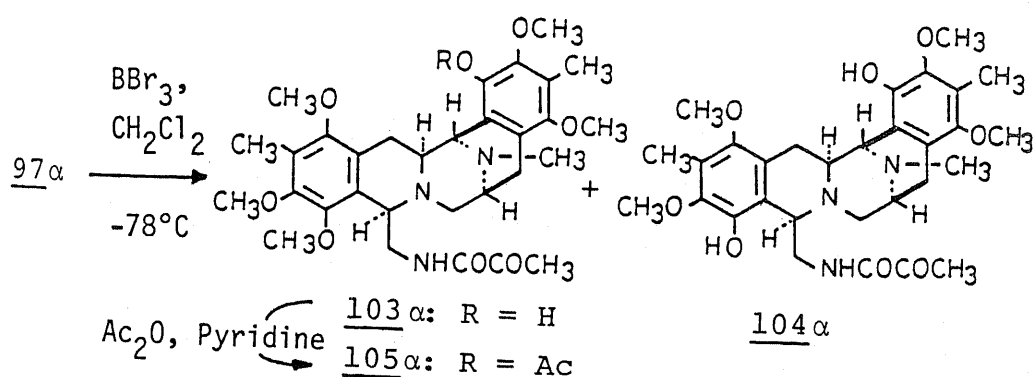
この原因としては、 97α の E 環部での反応が困難であるため、 14 を得るためには非常に強い条件を必要とするため、かなりの分解反応を伴うためと考えられる。ところで吉井ら⁴⁷⁾ は (+)-sarubicin A (102) の合成に際して、 99 の CAN を用いた酸化的脱メチル化反応が進行しない

ために, 99 を一旦, フェノール (100) に導びき
CAN を用いたところキノン (101) が収率良く得
られたと報告した。(Chart 35)



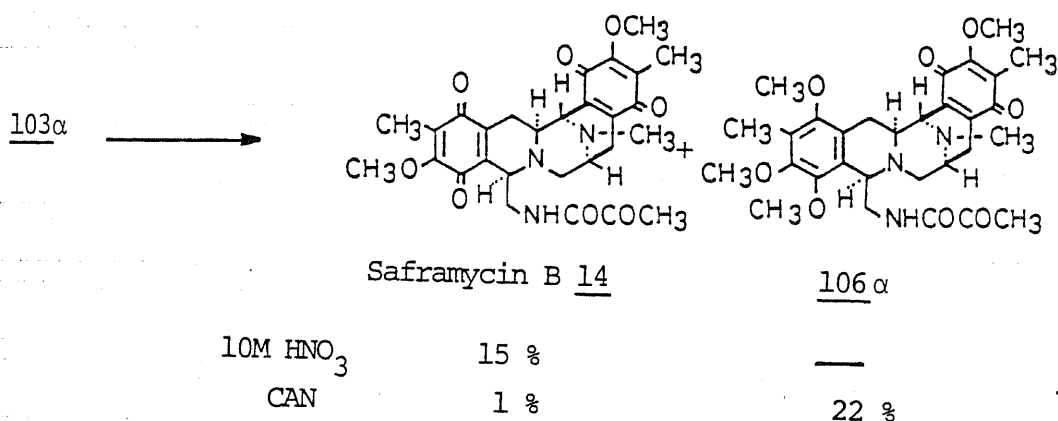
そこで, 97 α に対して同様に活性化をはかる
ために, 97 α を無水塩化メチレン中, -78°C に
て4当量の三臭化ホウ素と反応させ二つの生
成物を得た。103 α (amorphous powder : 収率54%) は
マススペクトルにおいて m/z 583 に分子イオン
ピーク, 483 に base peak が見られ, さらに ^1H -

NMR スペクトルにて5本のメトキシル基 (δ 3.613, 3.755, 3.798, 3.809 および 3.844) の吸収が観測される事からモノフェノールである事が明らかとなった。また, 103α をアセチル化するとモノアセタート (105α) が収率78%で得られた。一方, 104α (amorphous powder: 収率16%) はマスイスペクトルにおいて m/z 569 に分子イオンピーク, 469 に base peak が見られる事, および ^1H -NMR スペクトルにて4本のメトキシル基 (δ 3.726, 3.772, 3.800, 3.826) の吸収が見られる事からジフェノールである事がわかった。(104α は福山らの合成中間体²¹⁾ と同一物と考えられるが, 同定は行なっていない。尚, 103α の構造解析に関しては後述)(Chart 36)



(Chart 36)

次に，フェノール (103α) を 10M 硝酸中，室温にて 1 時間攪拌したところ saframycin B (14) が収率 15% で得られた。一方， 103α に対して CAN を用いたところ 14 (収率 1%) とともに 106α (収率 22%) が得られた。(Chart 37) 106α (amorphous powder) は UV スペクトルにおいて p -キノンに特徴的な吸収が見られる事，マスイスペクトルにおいて m/z 567 に分子イオンピークが観測される事からモノキノン体である事がわかった。

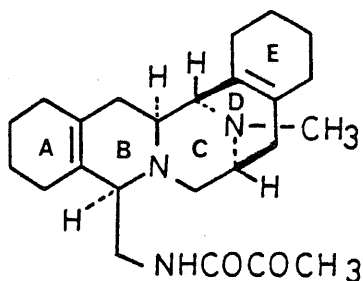
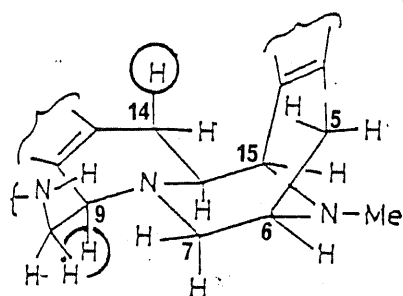


(Chart 37)

モノキノン (98α , 106α) の構造について

ここで，今回得られたモノキノン (98α , 106α) の構造を明らかにするため高分解能 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを詳細に検討した。まず， 97α , 14

について, ^1H - ^1H COSY および J 分解スペクトルを用いて完全に帰属したのち, 98α , 106α についてデカップリングを繰り返す事により, 帰属した。(Table 6)



(Fig. 6)

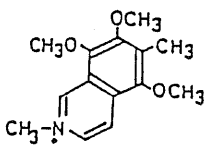
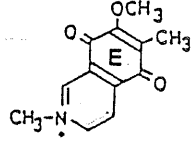
^1H -NMR spectra of the isoquinolinequinones (in CDCl_3)

Compound	97α	98α	99α	106α	11α
14α	3.03	3.03	3.04	2.76	2.78
$14\alpha-5\beta$	(18.1)	(18.1)	(18.1)	(20.8)	(20.8)
$5\alpha-6$	(7.8)	(7.6)	(7.8)	(7.1)	(7.8)
$5\alpha-11\alpha$	2.52	2.47	2.50	2.27	2.24
$6\alpha-7\alpha$	(18.1)	(18.1)	(18.1)	(20.8)	(20.8)
$6\alpha-7\alpha$	3.13	3.13	3.23	3.13	3.17
$6\alpha-8\alpha$	(7.8)	(7.6)	(7.8)	(7.1)	(7.8)
$6\alpha-7\alpha$	(2.7)	(2.0)	(2.4)	(2.2)	(2.0)
$6\alpha-8\alpha$	(2.5)	(2.0)	(1.0)	(2.2)	(2.4)
$6\alpha-15$	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.5)
$7\alpha-8\alpha$	2.98	2.88	2.92	2.88	2.82
$7\alpha-6$	(2.7)	(2.0)	(2.4)	(2.2)	(2.0)
$7\alpha-7\alpha$	(10.5)	(10.7)	(10.7)	(10.7)	(10.7)
$7\alpha-9\alpha$	3.01	3.03	3.04	2.95	2.98
$7\alpha-6$	(2.5)	(2.0)	(1.0)	(2.2)	(2.4)
$7\alpha-7\alpha$	(10.5)	(10.7)	(10.7)	(10.7)	(10.7)
$8\alpha-9\alpha$	3.82	3.62	3.59	3.86	3.66
$8\alpha-14\alpha$	(3.4)	(3.0)	(2.9)	(4.2)	(2.9)
$8\alpha-14\alpha$	(2.0)	(1.2)	(1.2)	(1.2)	(1.2)
$14\alpha-14\alpha$	3.06	2.88	2.95	2.89	2.76
$14\alpha-14\alpha$	(16.1)	(16.1)	(16.4)	(15.1)	(16.7)
$14\alpha-14\alpha$	(2.5)	(2.8)	(1.7)	(2.2)	(2.5)
$14\alpha-14\alpha$	1.82	1.44	1.50	1.67	1.27
$14\alpha-14\alpha$	(16.1)	(16.1)	(16.4)	(15.1)	(16.7)
$14\alpha-14\alpha$	(11.7)	(11.0)	(11.0)	(11.7)	(10.1)
$14\alpha-14\alpha$	2.82	2.73	2.79	2.81	2.74
$14\alpha-14\alpha$	(11.7)	(11.0)	(11.0)	(11.7)	(10.1)
$14\alpha-14\alpha$	(2.5)	(2.8)	(1.7)	(2.2)	(2.5)
$14\alpha-15$	(2.7)	(2.4)	(2.4)	(2.4)	(2.4)
$15\alpha-14\alpha$	4.05	4.02	4.09	4.03	4.03
$15\alpha-6$	(2.7)	(2.4)	(2.4)	(2.4)	(2.4)
$15\alpha-6$	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.5)
$9\alpha-CH_2$	3.20	3.11	3.15	3.29	3.20
$9\alpha-CH_2$	(12.9)	(13.7)	(13.9)	(13.4)	(13.9)
$9\alpha-CH_2$	(3.7)	(3.2)	(3.4)	(4.2)	(4.2)
$9\alpha-CH_2$	(2.4)	(3.2)	(2.9)	(4.2)	(3.5)
$9\alpha-CH_2$	3.42	3.77	3.80	3.62	3.75
$9\alpha-CH_2$	(12.9)	(13.7)	(13.9)	(13.4)	(13.9)
$9\alpha-CH_2$	(8.1)	(10.1)	(10.0)	(8.1)	(9.8)
$9\alpha-CH_2$	(2.0)	(1.2)	(1.3)	(2.2)	(1.2)
$9\alpha-CH_2$	6.36	6.43	6.46	6.37	6.30
$9\alpha-CH_2$	(8.1)	(10.1)	(10.0)	(8.1)	(9.8)
$9\alpha-CH_2$	(3.7)	(3.2)	(3.4)	(4.2)	(3.5)
$9\alpha-CH_2$	3.59			3.33	
$9\alpha-CH_2$	3.72	3.66	3.65		
$9\alpha-CH_2$	3.73			3.74	
$9\alpha-CH_2$	3.78	3.82	3.82		
$9\alpha-CH_2$	3.86	3.82	3.84		
$9\alpha-CH_2$	3.86			3.86	
$9\alpha-CH_2$		4.00			4.00
$9\alpha-CH_2$	2.13	1.89	1.88	4.02	4.01
$9\alpha-CH_2$	2.20	2.14	2.15	1.98	1.90
$9\alpha-CH_2$	2.17	2.13	2.15	2.13	2.00
$9\alpha-CH_2$	2.13	2.15	2.15	2.18	2.18
$9\alpha-CH_2$				2.22	2.24
$9\alpha-CH_2$			4.47-5.62		

(Table 6)

Lown ら⁴⁸⁾は、すでに saframycin A (13) および saframycin C (15) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを解析し、9-H と 14 β -H の間に結合定数約 3 Hz でホモアリルカップリングが見られる事を見い出しているが、今回の解析結果からこのカップリングが A 環部がキノンの場合に限り観測される事を新たに見出した。脚注7) この現象を用いて 98 α は A 環部がキノンであり、106 α は E 環部がキノンであると決定した。

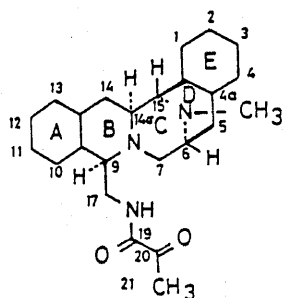
次にマスマスペクトルでは DE 環に由来するフラグメントイオン⁵⁰⁾は E 環がキノンの場合 m/z 220 に見られる事から 106 α の E 環はキノンである事が確認できた。

		
m/z	248	220
<u>97α</u>	41	—
<u>98α</u>	100	—
<u>106α</u>	—	29
<u>14α</u>	—	99

(Table 7)

脚注7) 文献⁴⁹⁾には、ホモアリルカップリングは二重結合の π -結合次数に依存してその結合定数が 0~3 Hz の間で変化する事が報告されている。

さらに, ^{13}C -NMR スペクトルを, プロトン-炭素デカップリング法, INEPT法を用いて解析した。(Table 8) この場合には, モノキノン類の構造解析に有用な情報は得られなかったが, モノキノン(98 α)の解析結果は saframycin D(112)の構造決定に利用する事ができた。(第二章)

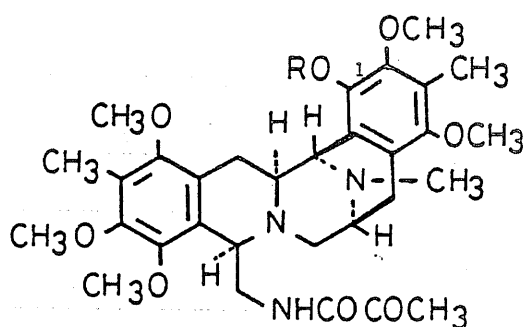


	97 α		98 α		106 α		14	
1, <u>10</u>	147.7	<u>145.8</u>	147.6	<u>181.4</u>	183.0	<u>145.8</u>	183.0	<u>181.5</u>
2, <u>11</u>	149.2	<u>149.3</u>	149.5	<u>156.2</u>	155.8	<u>149.8</u>	155.7	<u>156.2</u>
3, <u>12</u>	123.6	<u>123.7</u>	122.8	<u>127.6</u>	129.1	<u>124.1</u>	129.4	<u>128.4</u>
4, <u>13</u>	151.0	<u>150.9</u>	151.0	<u>186.2</u>	187.1	<u>150.9</u>	187.2	<u>185.8</u>
4a, <u>13a</u>	123.8	<u>124.2</u>	123.7	<u>142.4</u>	142.8	<u>124.8</u>	142.9	<u>141.8</u>
9a, <u>15a</u>	125.1	<u>125.5</u>	124.5	<u>136.5</u>	136.8	<u>125.1</u>	136.7	<u>136.4</u>
3, 12-Me	9.1	9.3	8.5	9.4	9.2	8.7	8.6	8.9
O-Me	60.3	60.1	60.9	60.3	60.6	60.2	61.0	61.0
	60.1	59.9	59.9	59.5	60.1	59.9		
	59.7	59.4						
N-Me	41.5		41.4		41.2		41.3	
5	22.6		22.6		22.8		22.8	
6	52.8		52.5		52.6		52.3	
7	60.5		59.8		59.4		58.8	
9	58.4		58.0		58.3		57.6	
14	26.6		25.0		27.8		25.8	
14a	59.1		57.8		58.3		54.9	
15	57.6		57.0		55.5		57.1	
17	43.0		41.0		42.9		40.6	
19	159.9		160.4		159.8		160.2	
20	195.9		195.4		197.1		196.6	
21	24.7		24.2		24.3		24.4	

(Table 8)

尚, フェノール(103 α)の構造は BBr_3 の脱メチル化の反応機構⁵¹⁾を考慮し, さらに, 103 α からモノキノン(106 α)が生成する事から, 97 α

の1位メトキシル基の
脱離したものであると
推定した。

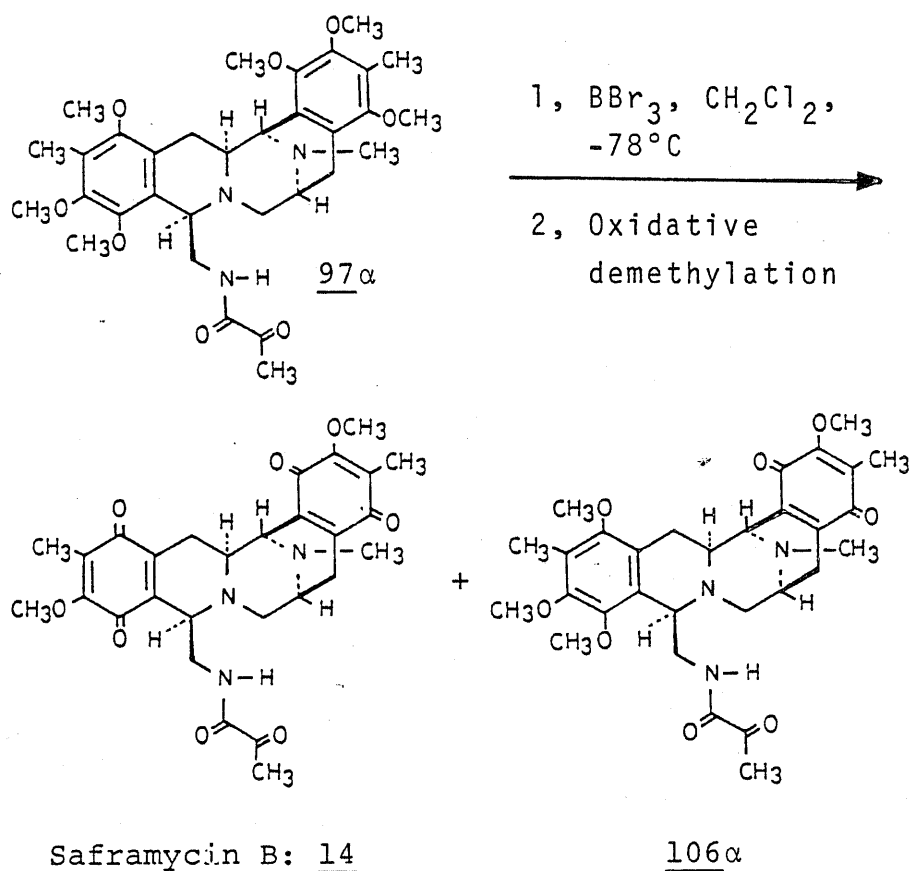


(±)-サフラマイシン B の合成

103α: R = H

97α: R = CH₃

最後に、97αの部分脱メチル化反応により
得られるフェノール類を単離せずに、酸化的
脱メチル化反応に付し saframycin B (14) の収率
向上をはかる事とした。まず、97αを部分脱
メチル化し得た残留物を含水アセトニトリル
中 CAN 存在下室温にて1時間攪拌したところ
saframycin B (14) が収率17%で、またモノキノン
(106α) が収率45%で得られた。一方、97αの部
分脱メチル化残留物を10M 硝酸中室温にて1
時間攪拌したところ saframycin B (14) が収率41
%で得られた。14を酢酸エチル-エーテルよ
り再結晶し得た黄色板状晶の融点 (175~180°C
(dec.)) は、先に福小らの合成したものと完全
に一致した。脚注8)



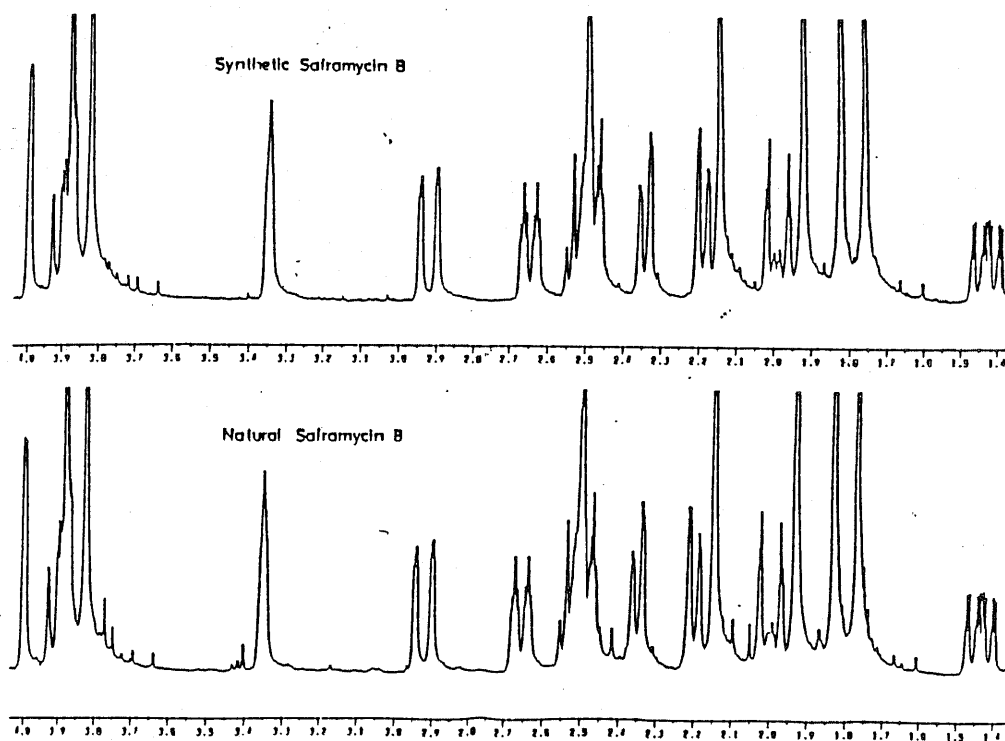
* Oxidative demethylation

Condition	Products	
	<u>14</u>	<u>106</u>
CAN	17 %	45 %
10M HNO_3	41 %	—

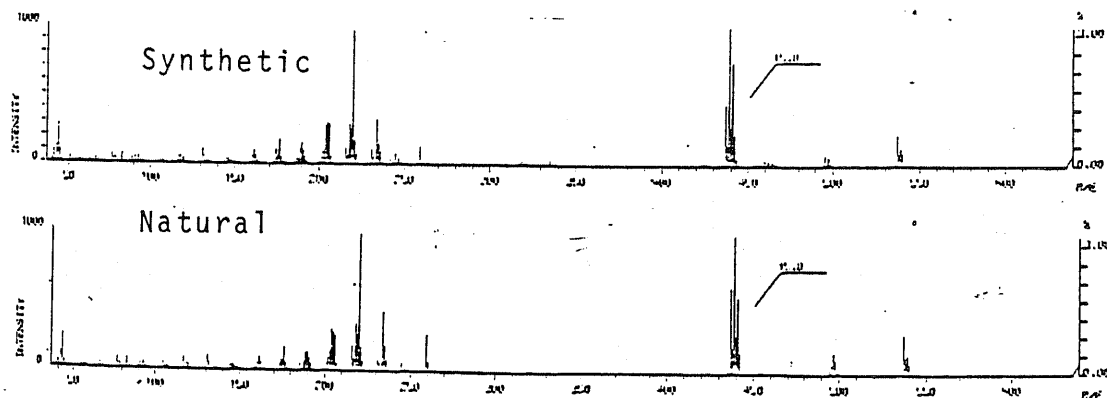
(Chart 38)

脚注 8) 天然 saframycin B の文献記載融点は 108~109°C であるが, 今回分与して頂いた天然物の融点は 145~147°C であった。

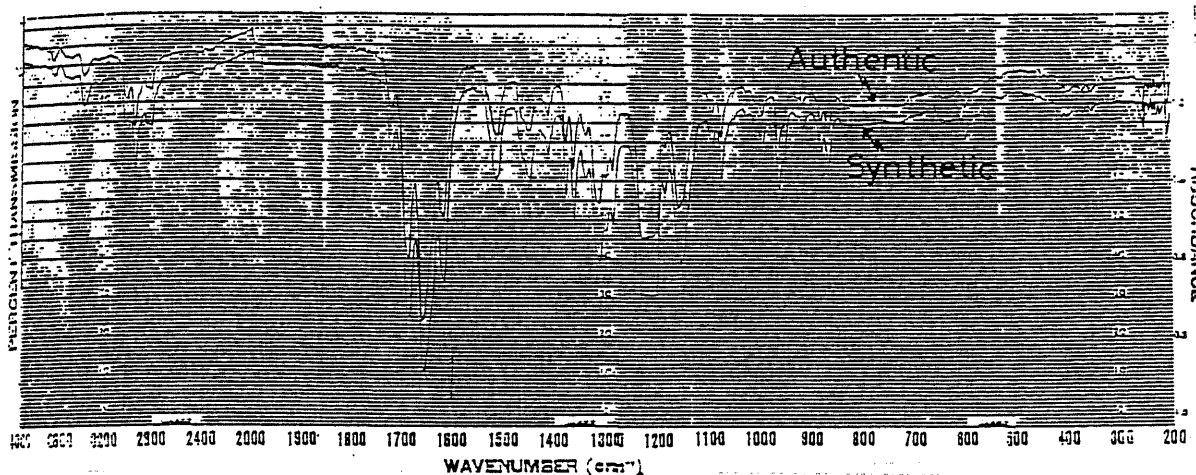
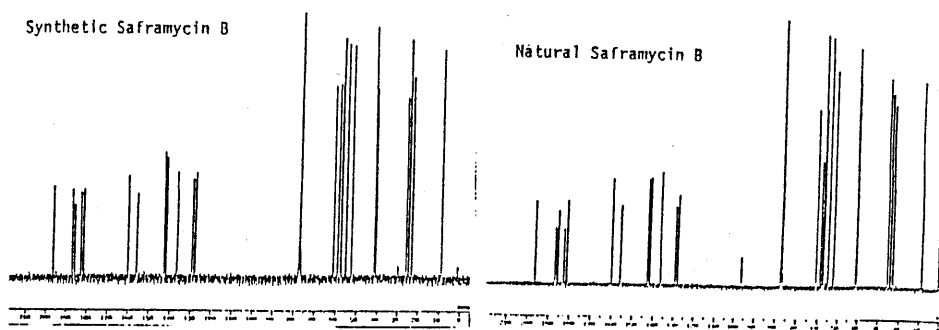
さらに、TLC の挙動および各種スペクトルデータを天然物と直接比較し同定した。



(Fig. 7) Proton NMR spectrum in C_6D_6 (400 MHz)



(Fig. 8) Mass spectrum

(Fig. 9) IR spectrum (CHCl_3)(Fig. 10) ^{13}C -NMR spectrum in CDCl_3

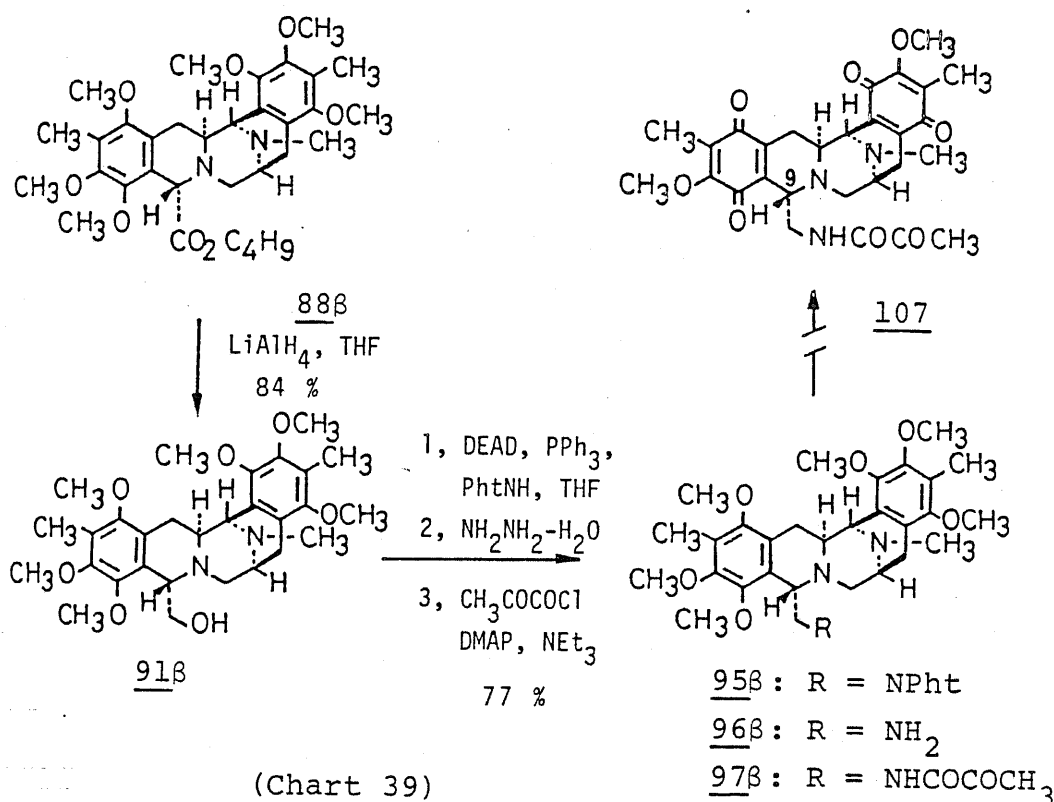
以上，二重分子イソキノリンキノン系抗生物質，saframycin B (14) の全合成を完成した。⁵²⁾
 2,5-ピペラジンジオン (37) から 23 工程，総収率は 1.6 % である。

第二章 二重分子イソキノリンキノン系 抗生物質の合成と構造解析

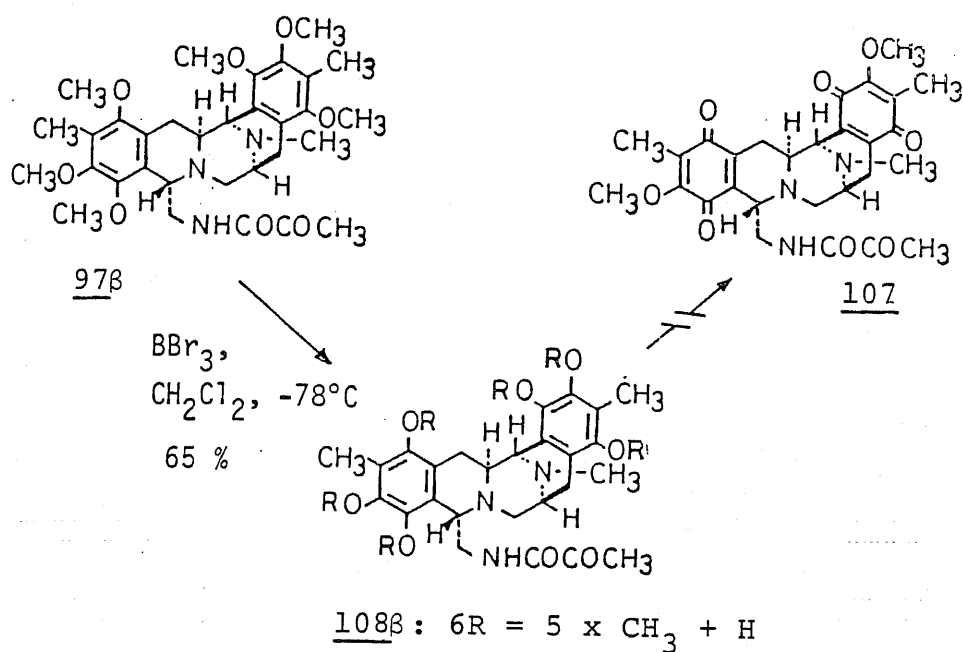
第一節 (±)-9-エピ-サフラマイシンB の合成アプローチ

すでに第一章で触れたように，天然の二重分子イソキノリンキノン系抗生物質には，9位の立体化学が α Hの saframycin-safracin 類と， β Hの renieramycin 類が知られている。そこで9位の立体化学の違いにより，その反応性や生物活性がどのように変化するかを明らかにする目的で 9-epi-saframycin B (10T) の合成を試みた。(Chart 39). まず，エステル (88 β) を THF 中， LiAlH_4 にて還元しアルコール (91 β ，mp 200~201.5°C) を収率84%で得た。次に，91 β はフタロイル化，加水分解およびピルボイル化してアミド (97 β ：mp 170~171.5°C) とした。しかしながら，97 β の直接的酸化的脱メチル化反応 (Ag_2O -6M 硝酸，CAN，16M-硝酸) は多種分解物を与え，キノン

(107)は得られなかつた。また、緩和な酸化的脱メチル化剤 (Silver^{II} dipicolinate^{53a)}, MnO₂-硝酸^{53b)} を用いた場合は定量的に原料を回収した。



さらに、97B を部分脱メチル化して収率 65% で得られるフェノール (108B) を用いて酸化的脱メチル化反応を検討したがこの場合にも多種分解物を与えた。(Chart 40) 尚、108B からキノンの変換ができないため、97B の脱メチル化の位置を決定する事は困難である。



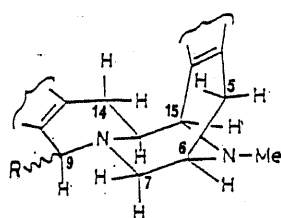
(Chart 40)

このように、9位側鎖の立体配置の違いにより、分子自体の酸化反応に対する安定性が異なる点は興味深い。

ここで種々置換基の異なる9位に関する異性体をNMRスペクトルを用いて比較してみたところ、次のような事実を見出した。まず ^1H -NMRスペクトルでは、9位水素の化学シフト値は α -水素の化合物の方が、 β -水素の化合物に比べ約0.2~0.5 ppm高磁場に現われる。

さらに 14a 位水素の化学シフト値は 9 位 β -水素の化合物では 1,3-ジアキシナル相互作用⁵⁴⁾を受け、対応する α -水素の化合物に比べ約 0.5~0.9 ppm 低磁場に観測される。(Table 9)

(脚注 9 参照)



(Fig. 11)

1H-NMR spectra of the pentacyclic compounds (in CDCl₃)^a

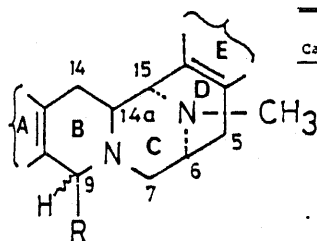
Compound	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me	CH ₂ Me
5a-H	2.99 (17.0)	2.01 (17.0)	2.00 (10.3)	2.00 (10.3)	2.02 (10.3)	2.02 (10.3)	2.02 (10.3)	2.02 (10.3)	2.00 (10.3)
5a-Me	2.49 (17.0)	2.52 (17.0)	2.55 (10.3)	2.57 (10.3)	2.71 (10.3)	2.54 (10.3)	2.52 (10.3)	2.50 (10.3)	2.50 (10.3)
6-H	2.19 (17.0)	2.21 (17.0)	2.21 (10.3)	2.17 (10.3)	2.21 (10.3)	2.20 (10.3)	2.19 (10.3)	2.18 (10.3)	2.18 (10.3)
7-H	2.10 (17.0)	2.09 (17.0)	2.03 (10.3)	2.06 (10.3)	2.10 (10.3)	2.11 (10.3)	2.10 (10.3)	2.09 (10.3)	2.08 (10.3)
7a-Me	2.23 (17.0)	2.00 (17.0)	2.04 (10.3)	2.03 (10.3)	2.24 (10.3)	2.04 (10.3)	2.03 (10.3)	2.02 (10.3)	2.01 (10.3)
8-H	0.99 (17.0)	0.99 (17.0)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)
10a-H	3.09 (17.0)	3.09 (17.0)	3.00 (10.3)	3.00 (10.3)	3.10 (10.3)	3.00 (10.3)	3.00 (10.3)	3.00 (10.3)	3.00 (10.3)
14a-H	2.00 (17.0)	2.29 (17.0)	1.92 (10.3)	2.29 (10.3)	1.79 (10.3)	2.00 (10.3)	1.92 (10.3)	2.00 (10.3)	2.00 (10.3)
16a-H	2.04 (17.0)	2.57 (17.0)	2.95 (10.3)	3.00 (10.3)	2.70 (10.3)	2.70 (10.3)	2.69 (10.3)	2.69 (10.3)	2.69 (10.3)
18-H	0.99 (17.0)	0.99 (17.0)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)
19-H	0.99 (17.0)	0.99 (17.0)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)	0.72 (10.3)

(Table 9)

脚注 9) 二重分子イソキノリンキノン系天然物の ¹H-NMR スペクトルにつき、すでに、14 β -H は E 環および 8 位窒素の磁場異方性効果を受け高磁場に観測される事、14 β -H と 9-H の間に $J=3.0$ Hz のホモアリルカップリング、6-H と 15-H の間に W 字カップリングが見られるが、一方 5 β -H と 6-H は、その二面角が約 90° でありカップリングしない事が知られている。⁴⁹⁾

さらに ^{13}C -NMR スペクトルにつき，各化合物を選択的プロトンデカップリング法，INEPT 法⁵⁵⁾を併用して帰属したのち，9 位に置換基のない化合物 (83) と比較した。(Table 10) 9 位の水素が β 配置である化合物群の 14a および 7 位炭素は，その β 位である 9 位の *axial* 置換基による立体圧縮効果をうけ 83 に比べ約 5~6 ppm 高磁場シフトして現われる。一方，9 位の水素が α 配置である化合物群ではこのようなシフトは見られない。

このように NMR スペクトルにより今回得られた知見は，二重分子イソキノリンキノニ系化合物の 9 位立体化学の決定に有効な手段となり得る事を見出した。



- 83 R = H
 88 R = CO_2Bu
 91 R = CH_2OH
 95 R = CH_2NPh
 97 R = $\text{CH}_2\text{NHCOCOMe}$

Carbon No.	83	88		91		95		97	
		α -H	β -H	α -H	β -H	α -H	β -H	α -H	β -H
5	22.50	22.46	22.29	22.74	22.25	22.70	22.39	22.59	22.34
6	52.42	52.69	52.40	52.85	52.38	53.08	52.60	52.82	52.29
7	63.41	61.50	58.97	60.30	58.24	61.10	58.34	60.45	58.27
9	53.27	64.65	62.22	59.16	60.14	56.71	53.89	58.36	56.42
14	26.79	26.33	25.68	26.47	25.92	27.06	24.63	26.61	24.90
14a	60.58	59.62	53.90	59.97	54.39	59.58	54.27	59.10	54.09
15	56.99	57.51	57.22	57.64	57.25	57.65	57.54	57.41	57.28
17	—	—	—	64.22	62.99	43.61	35.95	42.99	38.80

(Table 10)

第二節 サフラマイシン B 側鎖の修飾

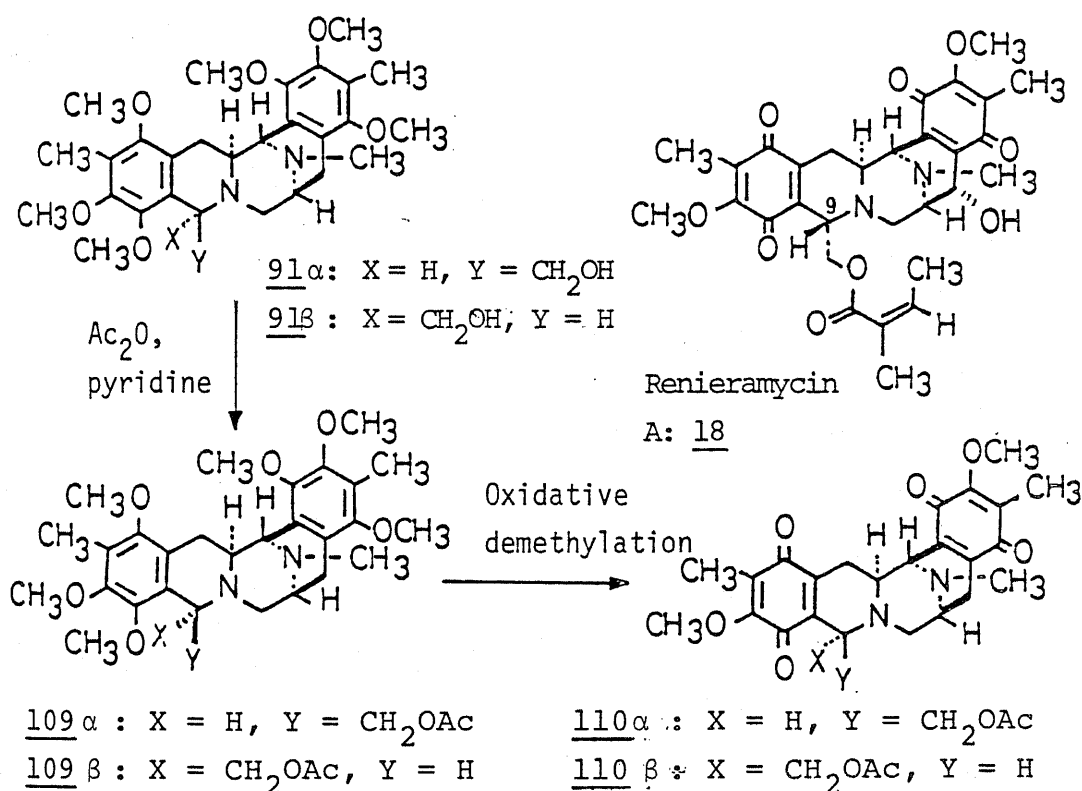
次に 9 位側鎖の官能基が薬理作用に及ぼす効果を明らかにする目的でエステルキノン (110α および 110β) を合成する事とした。尚、 110β は海綿から単離された renieramycin A (18) の類縁体として興味をもたれる。

酢酸エステルキノン (110α , 110β) の合成

アルコール (91α) を常法でアセチル化してエステル (109α : mp $160\sim 161^\circ\text{C}$) を収率 68% で得た。次に 109α を部分脱メチル化後, 10M 硝酸にて酸化的脱メチル化反応を行ないキノン (110α : mp $144\sim 147^\circ\text{C}$ (dec.)) を収率 33% で得た。 110α はマックススペクトルにおいて $m\mu$ 570 に分子イオンピーク, 220 に base peak が見られ, IR スペクトルでは, λ 1715, 1655, 1645 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観測された。さらに UV スペクトルでは λ 270, 368 nm に p-キノンに特徴的な吸収が現われている事からその構造を確認した。(

Chart 41)

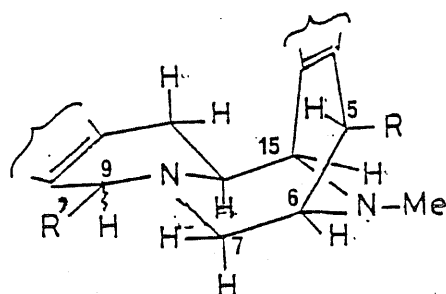
一方, アルコール (91B) から収率 73% で得られるエステル (109B) の p-キノン (110B) への変換は不成功であった。やはり, 9 位の立体化学の違いにより酸化脱メチル化反応の様子が異なる事がわかる。



(Chart 41)

ここで 109α, および 110α の ¹H-NMR スペクトルを renieramycin A (18) ¹⁷⁾ と比較したところ, (

Table 11), キノシ (110 α) と 18 の化学シフト値ならびに結合定数が非常によく一致する事がわかった。尚, 18 は 5 位に α -水酸基 (Fig. 13, R=OH) が存在するため 5 位に隣接する水素に変化はある。



(Fig. 13)

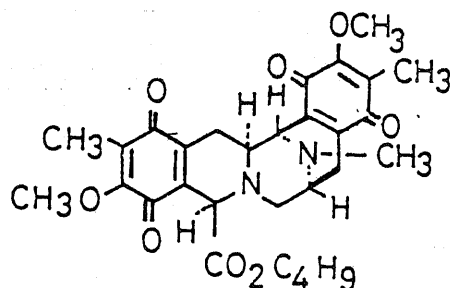
Table 11 $^1\text{H-NMR}$ spectra of the pentacyclic compounds (in CDCl_3) $^\circ$

Compound	109a	110a	18:renieramycin A	97a	14:saframycin B
5-H	2.58 (17.6)	2.35 (21.0)	4.44 (2.0)	2.52 (18.1)	2.24 (20.8)
5-Me	2.99 (17.6, 8.1)	2.69 (21.0, 7.1)		3.02 (18.1, 8.4)	2.78 (20.8, 7.8)
6-H	3.16 (8.1, 2.0, 1.0, 0.5)	3.11 (7.1, 2.7, 2.4, 0.5)	3.18 (3.5, 1.0)	3.19 (7.8, 2.7, 2.5, 0.5)	3.17 (7.8, 2.0, 2.4, 0.5)
7-H	3.00 (10.1, 1.0)	2.78 (10.7, 2.7)	2.71 (11.0, 3.5)	2.95 (10.5, 2.7)	2.82 (10.7, 2.0)
7-Me	3.01 (10.1, 2.0)	3.04 (10.7, 2.4)	3.18 (11.0)	3.01 (10.5, 2.5)	2.98 (10.7, 2.4)
9-H	3.85 (4.4, 3.7)	3.61 (3.7, 2.9)	3.60 (3.0, 3.0, 2.0)	3.82 (3.4, 2.0)	3.66 (2.9, 4.2, 1.3)
14-H	1.82 (14.4, 11.7)	1.28 (17.1, 11.2, 2.7)	1.26 (17.0, 11.0, 3.0)	1.82 (16.1, 11.7)	1.27 (16.7, 10.1, 2.9)
14-Me	3.09 (14.4, 2.2)	2.82 (17.1, 2.7)	2.75 (17.0, 2.5)	3.06 (16.1, 2.5)	2.76 (16.7, 3.5)
14a-H	2.82 (11.7, 2.2, 2.0)	2.69 (11.2, 2.7, 2.7)	2.64 (11.0, 2.5, 2.5)	2.82 (11.7, 2.5, 2.7)	2.74 (10.1, 3.5, 2.4)
15-H	4.01 (2.0, 0.5)	3.96 (2.7, 0.5)	4.04 (2.5, 1.0)	4.05 (2.7, 0.5)	4.03 (2.4, 0.5)
9-CH ₃	3.66 (10.5, 4.4)	3.87 (11.2, 2.9)	4.19 (11.5, 2.0)	3.20 (12.9, 3.7, 3.4)	3.20 (13.9, 4.2, 3.5)
	4.21 (10.5, 3.7)	4.49 (11.2, 3.7)	4.49 (11.5, 3.0)	3.62 (12.9, 8.1, 2.0)	3.75 (13.9, 9.8, 1.3)

(Table 11)

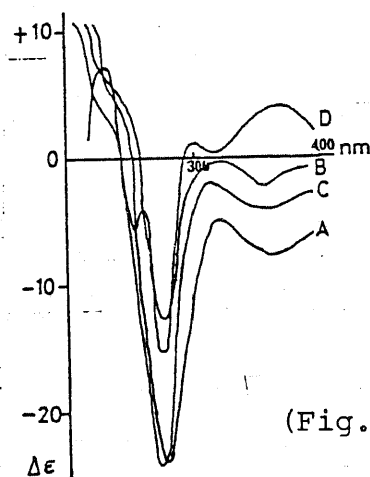
ブチルエステルキノシの合成

さらに 9 位側鎖の異なるキノシとして, 88 α を部分脱メチル化, 酸化的脱メチル化反応に付し, 111 α を収率 19% で合成した。(111 α は不安定である。)

111 α

第三節 サフラマイシン D の構造決定⁵⁸⁾

Saframycin D (112) は, 新井, 高橋らにより *S. lavendulae* の培養液から得られた微量成分の一つである。本品は黄色針状晶, 融点 $150 \sim 154^{\circ}\text{C}$ であり, マススペクトルにおける分子イオンピーク (m/z 553) および元素分析の結果から分子組成式は $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$ である。また IR スペクトルでは $\sim 3560, 3400, 1685, 1660 \text{ cm}^{-1}$ に強い吸収が観測される事から, アミドカルボニル, キノンカルボニルのほかに水酸基の存在が推定された。一方, UV スペクトルでは, λ 243, 274, 369 に吸収が見られ, さらに CD スペクトル (Fig. 14) では, 373 nm に正の Cotton 効果を示す事から, 他の saframycin 類とは明らかに chromophore が異なる事が示唆された。⁵⁹⁾ そこで前述の新たな知見をもとにして 112 の構造解析を行な



(Fig. 14)

う事とした。

^1H -NMR スペクトル

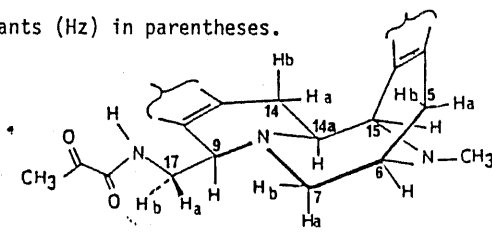
Saframycin D (112) の ^1H -NMR スペクトルでは 6 本のメチル基の吸収が見られるが、一方、重水

Proton Chemical Shifts^{a)} and Coupling Constants^{b)} in CDCl_3

Saframycin D	Saframycin B
5 -Ha	2.78 (18.1, 7.3)
5 -Hb	2.24 (18.1)
6 -H	3.17 (7.3, 2.4, 2.0, 0.5)
7 -Ha	2.82 (10.7, 2.0)
7 -Hb	2.98 (10.7, 2.4)
9 -H	3.66 (4.2, 2.9, 1.3)
14 -Ha	2.76 (16.7, 3.5)
14 -Hb	1.28 (16.7, 10.7, 2.9)
14a-H	2.74 (10.7, 3.5, 2.4)
15 -H	4.03 (2.4, 0.5)
17 -Ha	3.70 (14.1, 9.8, 1.3)
17 -Hb	3.20 (14.1, 4.2, 3.5)
N -H	6.90 (9.8, 3.5)
O -CH ₃	4.01, 4.00
C -CH ₃	2.00, 1.90
N -CH ₃	2.28
COCH ₃	2.24
O -H	11.89, 5.51

a) Chemical shifts are given relative to internal TMS as a reference.

b) Coupling constants (Hz) in parentheses.

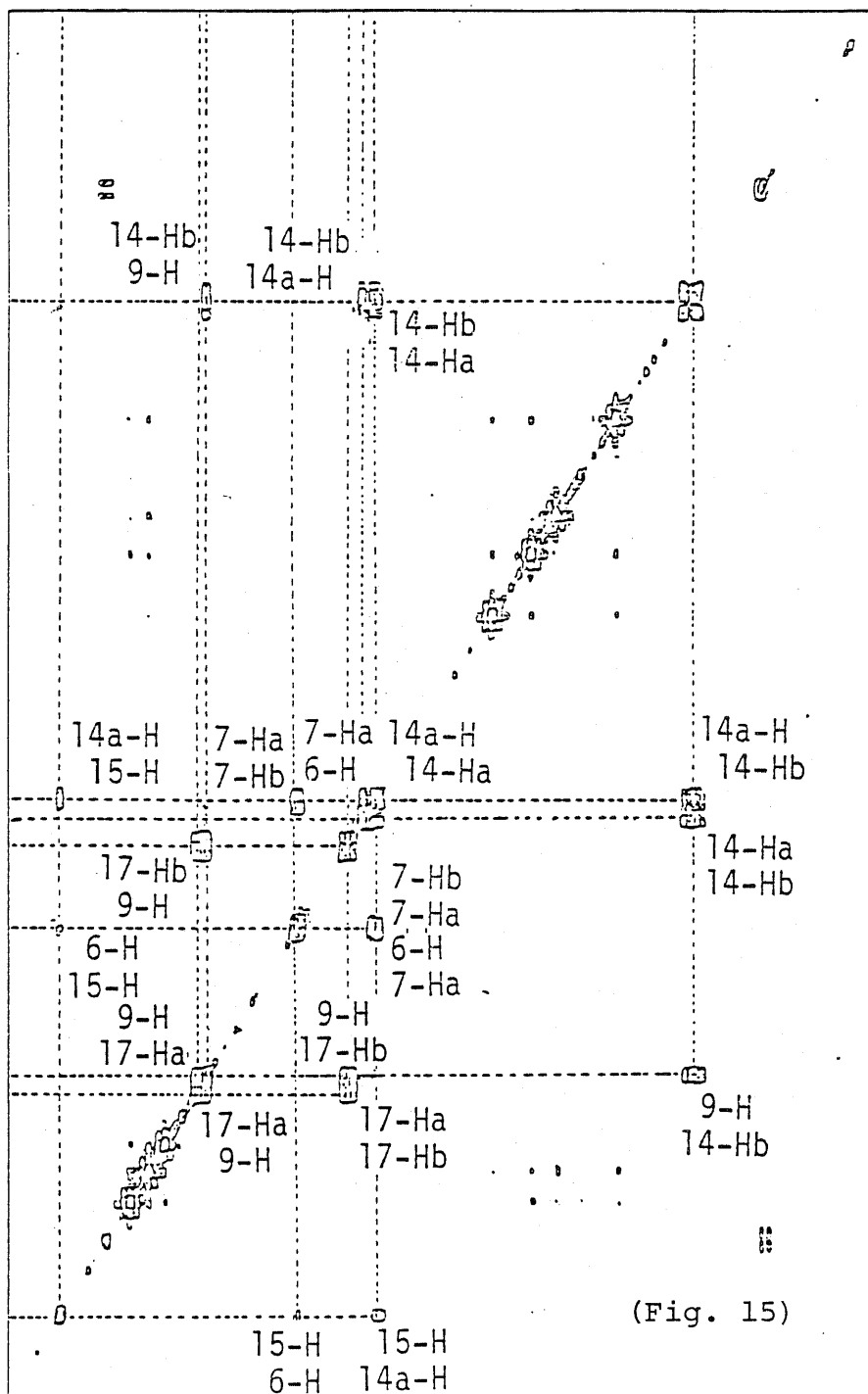
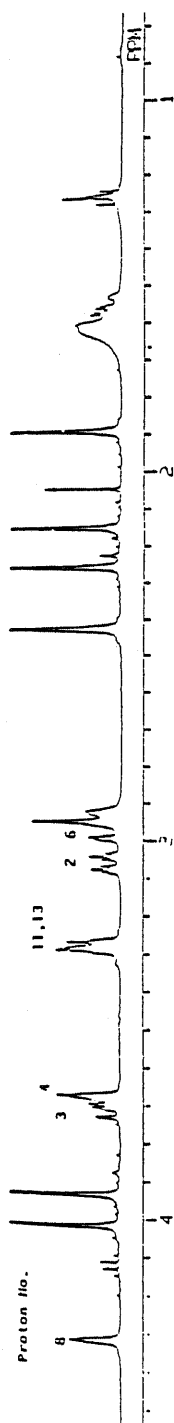


(Table 12)

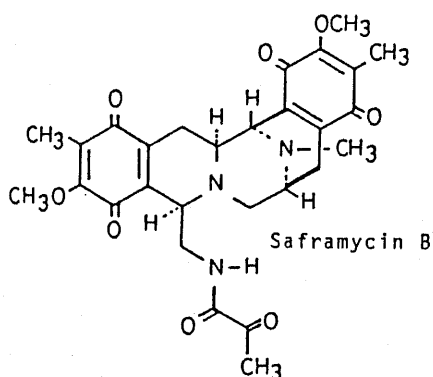
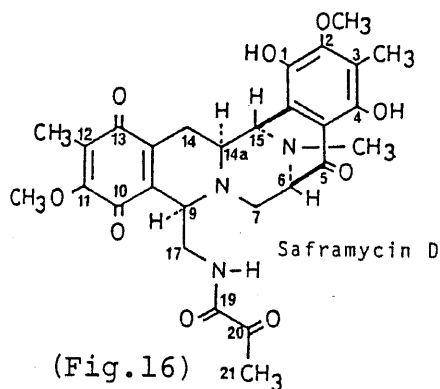
置換後消失する3本のシグナルが観測され、
 この中で δ 6.28 の吸収は他の saframycin と同様に
 アミド水素のピークと考えられるが、他の2
 本のピークは特徴的である。残る10個の水素
 はスピンドカップリング法, ^1H - ^1H COSY スペ
 クトル (Fig. 15) を用いて解析しその結果を、
 saframycin B (14) と比較した。(Table 12) まず、112
 は 9-H と 14-Hb の間に結合定数 3 Hz のホモア
 リルカップリングが見られる事から 14 と同様
 A 環部はキノンであると推定された。次に 112
 では 14 に見られる 5-H₂ のメチレン水素が消
 失し、6-H が約 1.1 ppm 低磁場シフトして観測
 される事から、112 は5位が官能基化されたも
 のであると判断した。尚、112 は、14 と比較し
 てその他の水素の結合定数に変化は見られ
 ない事から両者は同一の立体配置を有するも
 のと思われる。

^{13}C -NMR スペクトル

112 の ^{13}C -NMR スペクトルでは5本のカル



ボニル炭素の吸収が見られる。その中で, δ 186.1, 181.2 ppm のシグナルは *p*-キノンカルボニル炭素, また δ 195.8, 160.3 ppm のシグナルは側鎖のピルボイルカルボニル炭素に帰属できるが, 残る δ 203.7 ppm のシグナルは特徴的である。さらに, 他のシグナルは選択的プロトンデカップリング法および INEPT 法を用いて解析した。(Table 13).



^{13}C -NMR Chemical Shifts and Assignments
for Saframycin D and Saframycin B

	Saframycin D		Saframycin B	
1, 10	139.4	181.2	183.0	181.5
2, 11	154.9	156.3	155.7	156.2
3, 12	118.7	127.5	129.4	128.4
4, 13	153.3	186.1	187.2	185.8
4a, 13a	118.2	141.8	142.9	141.8
15a, 9a	112.2	136.6	136.4	136.7
O-CH ₃	61.2	61.0	61.1	61.0
C-CH ₃	8.9	8.6	8.9	8.6
N-CH ₃	42.4		41.3	
5	203.7 (s)		22.8 (t)	
6	65.5 (d)		52.3 (d)	
7	54.8 (t)		58.8 (t)	
9	57.6 (d)		57.6 (d)	
14	24.5 (t)		25.8 (t)	
14a	57.0 (d)		54.9 (d)	
15	57.4 (d)		57.1 (d)	
17	40.8 (t)		40.6 (t)	
19	160.3 (s)		160.2 (s)	
20	195.8 (s)		196.6 (s)	
21	24.3 (q)		24.4 (q)	

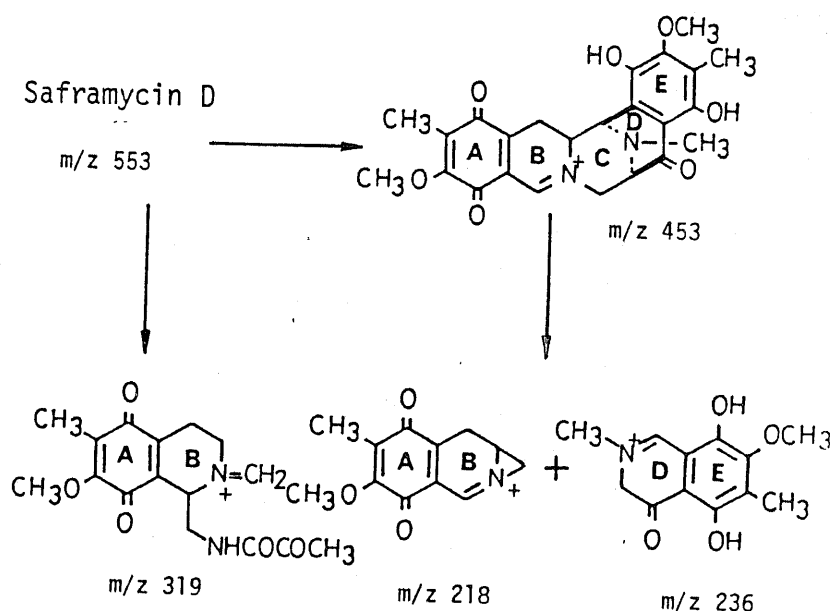
Chemical shifts in ppm downfield from TMS.
Solvent: CDCl_3

(Table 13)

112は、14における5位メチル炭素の吸収が消失している。今までの結果から、112に対し Fig. 16 に示す構造式を提出した。尚、112の6位炭素は、14に比べ約13 ppm 低磁場シフトして観測された。

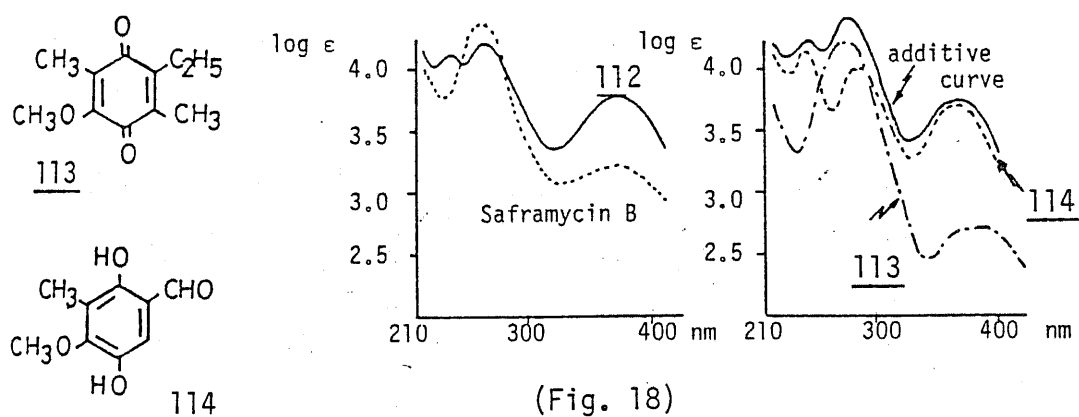
サフラマイシンDの chromophor について

天然物の骨格解析に有効な手段であるマススペクトルのフラグメントイオンを検討すると m/z 236 に DE 環由来の特徴的なピークが確認できた。(Fig. 17)



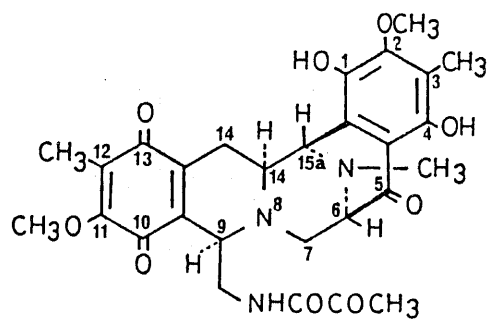
(Fig. 17)

また、モデル化合物 (113, 114) を合成し 両者の UV スペクトルにおける加算曲線を作図したのち, saframycin D (112) と比較したところ良好一致を示した。(Fig. 18)



(Fig. 18)

以上の結果から, saframycin D (112) の構造は, Fig. 19 に示すものが妥当であると結論した。尚, 112 は他の saframycin 同様, 絶対配置は未決定である。



Saframycin D

Streptomyces lavendulae No. 314

(Fig. 19)

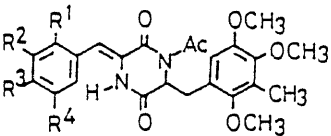
第三章 生物活性

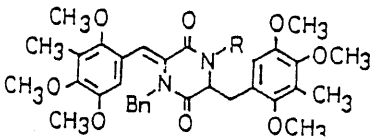
二重分子イソキノリンキノン抗生物質，中でも saframycin 類に対する薬理学的研究が，新井ら⁶⁰⁾により検討され現在までに次のような知見が得られている。すなわち，天然から得られるものの中では saframycin A (13) は最も強い抗菌活性および制癌効果を示す事，13自体は非活性であり，活性化発現にはキノンの還元が必要である事，次に活性化された13は，DNAと結合してその鋳型活性を低下させる事，13とDNAとの反応は比較的遅い事などが見い出されてきた。そこで，13が還元されたのち，シアノ基が脱離してDNAと反応する機構が提出されている。(Chart 5)¹⁵⁾。一方，13は ddY マウス (♂) を用いた場合の腹腔内投与では，強い毒性 (LD₅₀ 4.9 mg/kg) を示す。従って，二重分子イソキノリンキノン系抗生物質を用いた新規抗腫瘍活性物質の創製には，それらの構造と生物活性，毒性の関係を明らかにする必

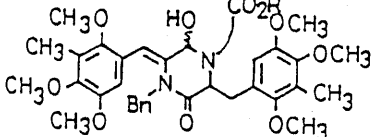
要がある。そこで今回合成した化合物の制癌活性をマウス白血病 L1210 の浮遊細胞を用いて ED_{50} (mcg/ml) を指標として測定し、その結果を検討した。

2.5-ピペラジンジオン誘導体群

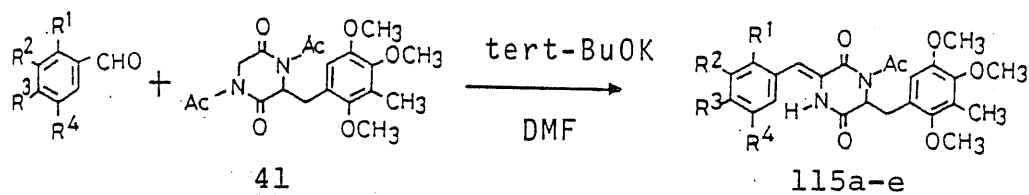
第一章で合成した化合物 (Table 14 *印) および、新たに 115a-e を Chart 42 に従って合成し、合計 16 検体について生物活性を検討した。

	Compounds	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ED ₅₀ (mcg/ml)
	42	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1.7
	115a	OBn	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1.6
	115b	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OBn	1.3
	115c	H	OCH ₃	CH ₃	H	> 10.0
	115d	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	> 10.0
	115e	OBn	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	6.3

	Compounds	R	ED ₅₀ (mcg/ml)
	44	H	> 10.0
	49	Bn	2.3
	45a	CO ₂ CH ₃	3.5
	45b	CO ₂ C ₂ H ₅	2.0
	45c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	3.6
	45d	CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3.2
	45e	CO ₂ C(CH ₃) ₃	5.5
	45f	CO ₂ Bn	0.035

	Compounds	R	ED ₅₀ (mcg/ml)
	56c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0.78
	56e	CO ₂ C(CH ₃) ₃	0.89

(Table 14)

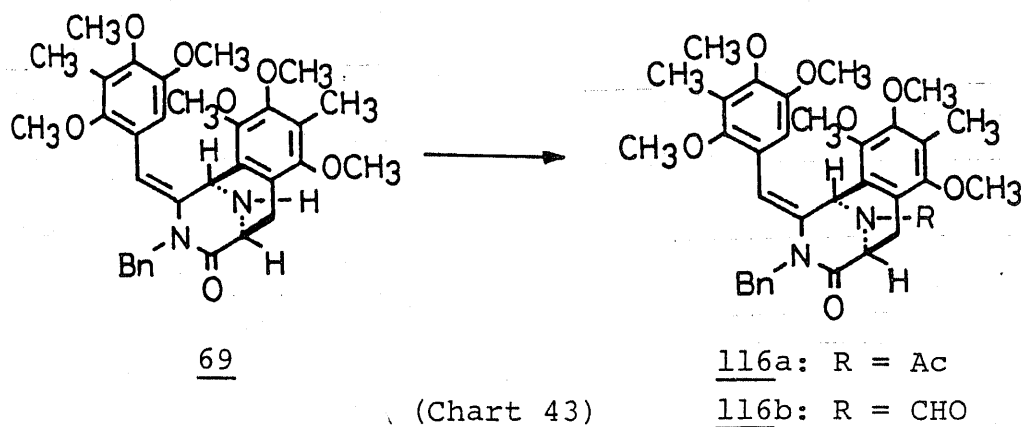


(Chart 42)

ほとんどの化合物に活性が見られた。特に 45f に強い活性が見られた。

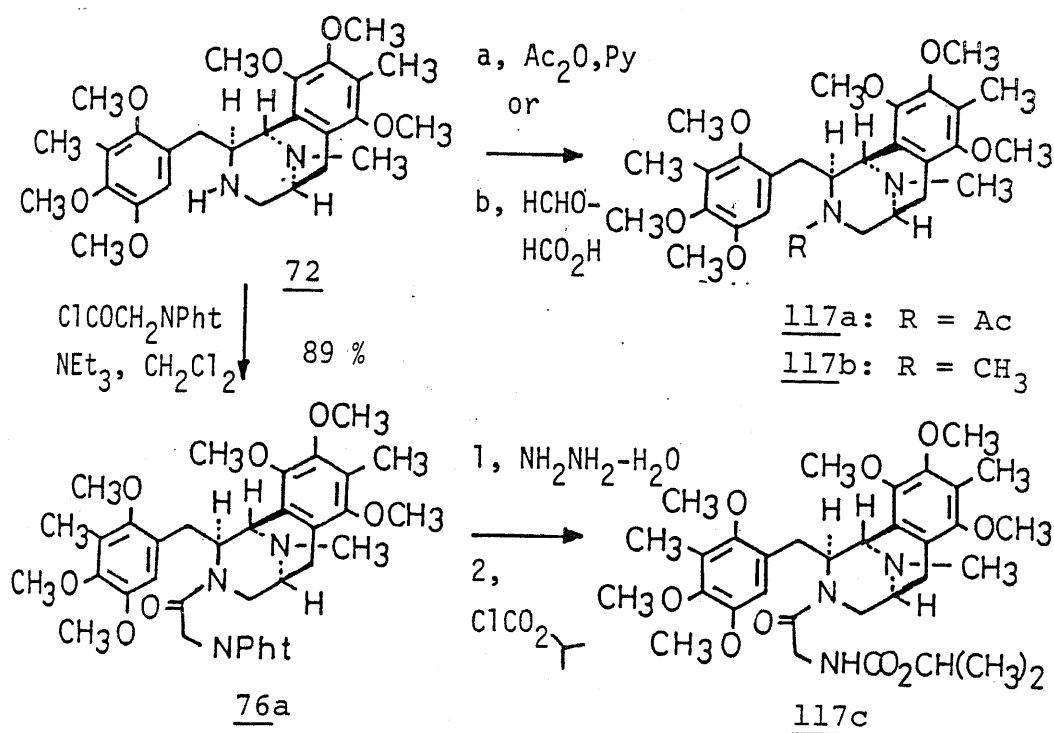
三環性化合物群

第一章で合成した化合物 (Table 15 *印) および新たに Chart 43 に従い 116a, b を, また Chart 44 に従い 117a-c を合成し, 計 15 検体について生物活性を検討した。116a (mp 235.5~237°C) は 69 の Ac₂O, pyridine によるアセチル化により収率 78% で得た。一方, 116b (mp 230~232°C) は 69 をベン



(Chart 43)

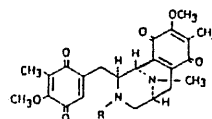
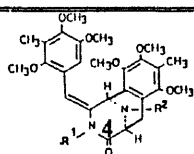
ゼン中,ギ酸存在下, 共沸還流して収率51%で得た。尚, 116b は回転異性体の約4:1混合物である事が¹H NMR スペクトルより明らかとなった。



(Chart 44)

117a (mp 173~175°C: 収率84%), および 117b (mp 143~145°C: 収率67%) は 72 から常法にて合成, 一方 117c (mp 162.5~164°C: 収率65%) は 76a から 2工程で合成した。

活性の発現に4位カルボニル基が重要である事が明らかになった。



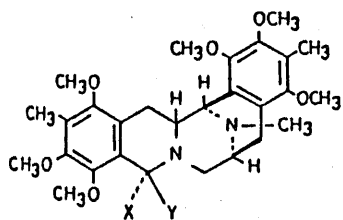
Compounds	R ¹	R ²	ED ₅₀ (mcg/ml)
59a	Bn	CO ₂ CH ₃	0.43
59c	Bn	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	1.50
59d	Bn	CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4.50
59f	Bn	CO ₂ Bn	0.18
61	CH ₂ (C ₆ H ₅)	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	4.50
70	Bn	CH ₃	4.70
73	Bn	CH ₃ , BH ₃	4.00
116a	Bn	Ac	> 10.0
116b	Bn	CHO	4.65

Compounds	R	ED ₅₀ (mcg/ml)
72	H	> 10.0
76a	COCH ₂ NPh ₂	> 10.0
76b	COCO ₂ C ₂ H ₅	> 10.0
117a	Ac	> 10.0
117b	CH ₃	> 10.0
117c	COCH ₂ NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	> 10.0

(Table 15)

五環性化合物群

9位の置換基および立体配置が生物活性発現にどのような効果を示すかを明らかにするため第一章で得た化合物 (Table 16 *印) および新たに 118β (mp 209~211°C (dec.): 収率 75%; 88β の加水分解) および 119αβ (96αβ のアセチル化) を合成し, 計 16 検体を用いたが, ほとんど活性



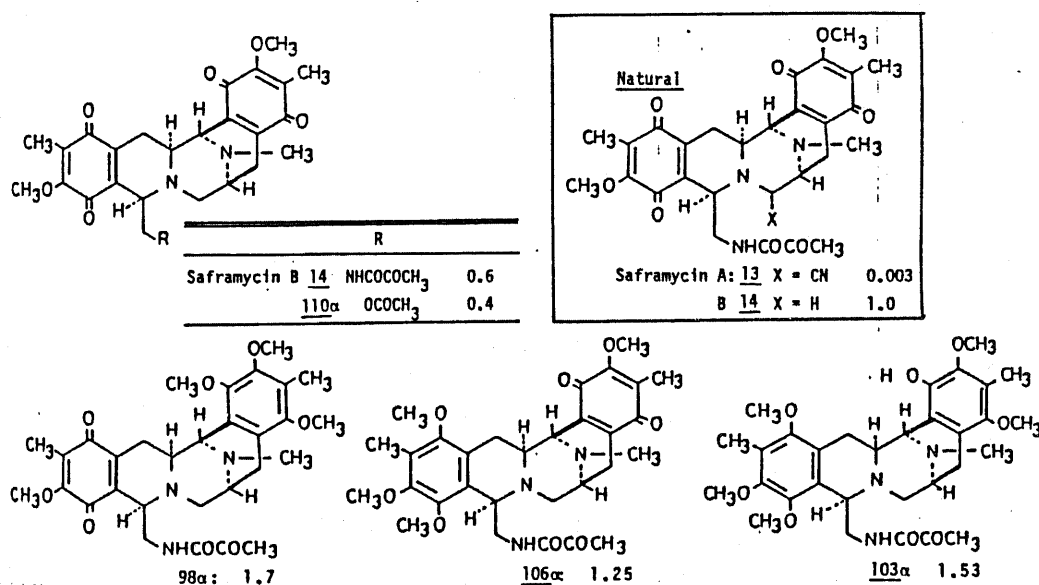
(Table 16)

Compounds	X	Y	ED ₅₀ (mcg/ml)
83	H	H	> 10.0
88α*	H	CO ₂ C ₄ H ₉	> 1.0
88β	CO ₂ C ₄ H ₉	H	3.5
87β*	CO ₂ C ₂ H ₅	H	5.0
89β*	CO ₂ CH ₃	H	> 10.0
91α*	H	CH ₂ OH	> 1.0
91β*	CH ₂ OH	H	7.0
95α*	H	CH ₂ NPh ₂	> 1.0
95β*	CH ₂ NPh ₂	H	> 10.0
96α*	H	CH ₂ NH ₂	1.3
96β*	CH ₂ NH ₂	H	> 10.0
97α*	H	CH ₂ NHCOCOCH ₃	> 1.0
97β*	CH ₂ NHCOCOCH ₃	H	> 10.0
118α	CO ₂ H	H	> 10.0
119α	H	CH ₂ NHCOCH ₃	> 1.0
119β	CH ₂ NHCOCH ₃	H	> 1.0

を示さなかつた。

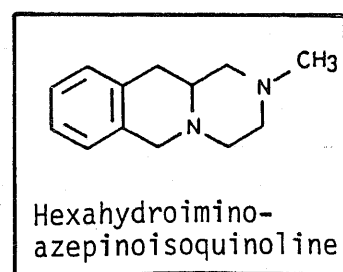
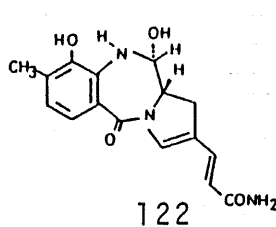
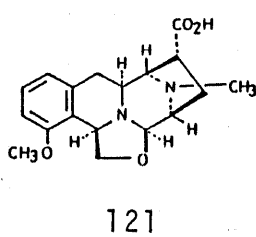
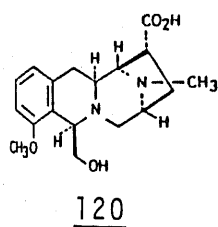
キノン類

合成キノン4種類およびフェノール(103a)の生物活性を天然物と比較した。合成品(14)は天然品(14)と同程度の活性を示した。また、分子内に存在するキノンの数が増すに従い、その生物活性は強くなる傾向が見られた。さらに9位側鎖の異なるキノン(110a)は14と同程度の活性を示した。しかし、saframycin A(13)に比べそれらの活性は低いものであった。



(Table 17)

これらの結果から生物活性と化学構造について論じるにはデータ量が充分とはいえないが、二重分子イソキノリンキノン抗生物質の生物活性発現には p-キノンが関与する点は確認できた。ところで *S. melanovirga* nov. sp. から *quinocarcinol* (120) および *quinocarcin* (121) が単離され⁶¹⁾、その構造は 121 の X 線結晶解析により決定された。^{62, 脚注 10)} 特に 121 は強い制癌活性を有する事から、イソキノリンキノン系天然物との共通部分構造が生物活性発現に重要であると指摘された。また、*anthramycin* (122) を代表とする抗腫瘍活性 pyrrolo-1,4-benzodiazepine 系天然物と比較すると、これらの活性発現には α -aminonitrile あるいは α -aminoalcohol の存在が重要であると思われる。



脚注 10) *Quinocarcinol* (120) は Danishefsky らにより合成された。⁶³⁾

結 語

抗腫瘍活性天然物，二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の一般的合成法を確立するために，2,5-ヒペラジンジオンの持つ官能基を位置選択的に用いて共通合成中間体，三環系ラクトムを得るとともに，N,O-アセタールを経る1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン合成法を鍵反応として(±)-サフラマイシンBの全合成を完成した。さらに，種々の二重分子イソキノリンキノン類縁体の高分解能NMRスペクトルの解析結果を用いて，9位側鎖の立体配置並びにp-キノンの位置決定に有効な知見を得るとともに，サフラマイシンDの構造解析に応用した。また，今回得た合成品を用いてマウス白血病(L1210)細胞に対する細胞毒性を指標とした生物活性を検討し，二重分子イソキノリンキノン系化合物の構造と活性発現における新しい知見を得た。

謝 辞

本研究は終始明治薬科大学薬化学教室久保陽徳教授の御懇篤なる御指導のもとにおこなわれたものであり、久保教授に心から謝意を表します。

本研究の遂行に際し有益な御助言を賜るとともに生物活性試験を実施して戴きました千葉大学真核微生物研究所、新井正教授、三上襄博士に深謝致します。

本研究にあたり天然サフラマイシンBを御恵与戴きました新井正教授、高橋勝弘博士、矢沢勝清博士、並びにX線結晶解析を遂行して戴きました千葉大学薬学部坂井進一郎教授、紡方雄治博士に感謝致します。

全体を通して御助言、御討論戴きました教室員の皆様およびスペクトルを測定して戴きました明治薬科大学分析センターの方々に心から御礼申し上げます。

有益な御助言および御校閲戴きました坂井進一郎、相見則郎助教授に心より感謝します。

実験の部

各章を通じて各化合物の機器分析は次に示す測定機器を使用した。

融点 (mp): 柳本ミクロ融点測定器 (163/A)。同定の場合に限りヤマト科学 (MP-21 型) シリコン浴。いずれの場合も未補正である。紫外吸収スペクトル (UV): 日立 340 型。溶媒は特に明記しない限りメタノール (MeOH) を使用した。

赤外吸収スペクトル (IR): 日立 260-10 型および日本分光 DS-701 G 型。核磁気共鳴スペクトル: ^1H -NMR; 日本電子 PMX-60SI (60MHz), PS-100 (100MHz), 並びに GX-400 (400MHz)。 ^{13}C -NMR; 日本電子 GX-400 (100.4 MHz)。いずれもテトラメチルシラン (TMS) を内部標準とし, band の位置は, δ (ppm) で示す。溶媒は特に明記しない限り重クロロホルム (CDCl_3) を使用。

Singlet, doublet, triplet, quartet, septet, multiplet, broadened をそれぞれ s, d, t, q, sep, m, br と略記する。マススペクトル (MS): 日本電子 D-300 型。元

素分析 : Perkin - Elmer 240 elemental analyzer 。 Circular Dichroism (CD) : 日本分光 J-20 型。

各化合物の分離および精製には次のものを使用した。

SiO₂ : Merck Silicagel 60, No. 7734 (カラムクロマトグラフィー)。5715 (preparative - TLC)。5554 (反応チェック, 発色は I₂ を使用)。

溶媒は原則として市販のものを蒸留後使用した。試薬は時に必要がない限り市販の特級品をそのまま用いた。なお, *n*-BuLi は Aldrich, あるいは関東化学製を用い, 用時, Kofron ら⁶⁴⁾の方法に従い, ジフェニル酢酸を用いて二重滴定して濃度を求めたのち使用した。N,N-ジメチルホルムアミドは DMF, テトラヒドロフランは THF, 4-ジメチルアミノピリジンは DMAP, アゾジカルボン酸ジエチルは DEAD と略記する。無水 THF はベンゾフェノン, 金属ナトリウムを用い還流して, 溶液の色が青紫色の状態において蒸留して使用した。

第一章 実験の部

第二節 2,5 - ピペラジンジオン誘導体の合成

無水グリシン 24 のアセチル化 ²⁵⁾

無水グリシン 24 (22.8g, 0.2 mol) の無水酢酸 (Ac_2O) 400 mL 懸濁液をアルゴン (Ar) 気流中外浴 $100\sim 110^\circ\text{C}$ にて 4 時間加熱攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物をベンゼンに溶かして 5% NaHCO_3 水溶液にて洗う。無水 Na_2SO_4 にて脱水、溶媒留去。残存する固体はベンゼンより再結晶して、1,4-diacetyl-2,5-piperazinedione 37 (31.4g, 0.159 mmol) を無色板状晶として得た。(収率, 79.5 %) mp $104.5\sim 105.5^\circ\text{C}$ (lit. ²⁵⁾ mp 100°C) IR $2)_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1710, 1695. $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ : 2.55 (6H, s, COCH_3), 4.57 (4H, s, CH_2)

2,4,5-Trimethoxy-3-methyl benzaldehyde 25 (7c)

濃硫酸 (6 mL) と Ac_2O (84 mL) の混液に、室温

にて攪拌しながら, *p*-ベンゾキノン (30.0g, 0.278 mmol) を少しずつ加え, その後外浴 40~50°C にて 30 分間攪拌した。反応液に氷水 (375 ml) を加え析出物をろ取, MeOH から再結晶して, 1,2,4-triacetoxybenzene (58.6g, 0.233 mol) を無色針状晶として得た。(収率 83.7%) mp 95~97°C (lit.^{26a} mp 96~97°C), IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1770. ¹H-NMR (60MHz) δ : 2.12 (9H, s, COCH₃), 6.83 (1H, dd, *J* = 8, 3 Hz, 5-H), 6.98 (1H, d, *J* = 3 Hz, 3-H), 7.04 (1H, d, *J* = 8 Hz, 6-H).

1,2,4-Triacetoxybenzene (25.1g, 0.1 mol) の MeOH (50 ml) 溶液に, 硫酸ジメチル (Me₂SO₄) 90 ml を加え, 次に 50 % NaOH 水溶液 (152 ml) を 1 時間で加え, その後さらに 1 時間攪拌した。反応液に水 (250 ml) を加え, エーテル (Et₂O) にて抽出, 水洗, 無水 Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去。残留する油状物は蒸留し, 1,2,4-trimethoxybenzene (13.1g, 78 mmol) を淡黄色油状物として得た。(収率 78%) bp 126°C (18 mmHg) [lit.^{28b} 247°C (760 mmHg)], IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Neat}}$ cm⁻¹: 2930, 2810, 1590, 1505, 1230, 1015. ¹H-NMR (60MHz) δ : 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.52 (3H, s, OCH₃), 6.09 (1H, dd, *J* = 9, 3 Hz, 5-H), 6.24 (1H, d,

$J = 3\text{Hz}$, 3-H), 6.52 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, 6-H).

1,2,4-Trimethoxybenzene (50.4g, 0.3mol) の無水 THF (300ml) 溶液に, Ar 気流中外浴 0°C にて $n\text{-BuLi}$ (1.16mol のヘキサン溶液) 310ml (0.36mol) を 1 時間で滴下し, さらに 1 時間攪拌した。次に Me_2SO_4 (35ml) の無水 THF (150ml) 溶液を 1 時間で加え, 室温として 1 時間攪拌した。反応液に 5% NaHCO_3 水溶液 (1l) を加え, クロロホルム (CHCl_3) にて抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 にて脱水, 溶媒留去。残留する油状物を蒸留し, 2,3,6-trimethoxytoluene (53.4g, 0.293mol) を無色油状物として得た。(収率 98%) bp $88\sim 89^{\circ}\text{C}$ (3mmHg) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 2930, 2810, 1590, 1485, 1460, 1415, 1255, 1225, 1115, 1085. $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ^{CCl_4} : 2.13 (3H, s, C-CH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 6.37 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, Ar-H), 6.70 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, Ar-H).

2,3,6-Trimethoxytoluene (36.4g, 0.2mol) の無水塩化メチレン (CH_2Cl_2) 400ml 溶液に, 室温にて四塩化チタン (44ml) を 1 時間で加え, その後 10 分間攪拌した。次に α, α -dichloromethylmethylether (20ml)

を25分かけて加え、さらに10分間攪拌した。反応液は水(1.5l)に注ぎ、 CH_2Cl_2 抽出、5% NaHCO_3 水溶液にて洗い、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留する油状物は蒸留して、2,4,5-trimethoxy-3-methylbenzaldehyde 25 (35.6g, 0.17mol) を淡黄色油状物質* として得た。(収率 85%)。bp 132-134°C (3mmHg)。IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1685. $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ^{CDCl_3} : 2.13 (3H, s, C-CH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.80 (6H, s, 2×OCH₃), 7.05 (1H, s, 6-H), 10.10 (1H, s, CHO). * 本品は~~合成~~溶液中で結晶化した。mp 49.5~50.5°C (Et₂O) (lit.^{7c)} mp 51~53°C)

(Z)-1-Acetyl-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazine-dione 39

アセタート 37 (39.6g, 0.2mol) とアルデヒド 25 (42.0g, 0.2mol) の無水 DMF (400ml) 溶液に、Ar 気流中外浴 0°C にてカリウム *tert*-ブトキッド (*tert*-BuOK) の *tert*-ブチルアルコール (*tert*-BuOH) 0.5N 溶液 (400ml) を30分間で滴下し、その後室温にて3時間攪拌した。反応液は水(1l)に注ぎ、酢酸エチル (EtOAc) にて抽出、水洗、無水 Na_2SO_4

脱水，溶媒留去。残留物は EtOAc から結晶化して 39 (46.0g, 0.132 mol) を淡黄色板状晶として得た。(収率 66.0 %)。mp 173.5~175.5°C. Anal. Calcd.

$C_{17}H_{20}N_2O_6$: C, 58.61; H, 5.79; N, 8.04. Found: C, 58.58; H, 5.88; N, 7.82. MS m/z (%): 348 (M^+ , 83), 306 (12), 275 (100). IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3130, 1700, 1630. UV λ_{max} nm (log ϵ): 264 (3.75), 298 (3.98), 321 (4.03). 1H -NMR (100MHz) δ : 2.23 (3H, s, C-CH₃), 2.64 (3H, s, COCH₃), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.86 (6H, s, 2 × OCH₃), 4.47 (2H, s, 6-H₂), 6.65 (1H, s, Ar-H), 7.02 (1H, s, C=CH), 9.27 (1H, br s, NH).

1-Acetyl-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-2,5-piperazine
dione 40

39 (34.8g, 0.1 mol) のエタノール (EtOH), DMF の 1:1 混合溶液 (200 mL) に 10% パラジウムの炭素 (Pd-C) 4g を加えて, 20°C, 常圧にて 4 時間接触還元した。反応液から触媒をろ去し $CHCl_3$ にて洗, てからろ液を留去。残留物は EtOAc に溶かし, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留する固体は EtOAc から再結晶して 40 (34.0g, 97.1 mmol) を無色針状晶として得た。(収率,

97 %) mp 116-117.5 °C. Anal. Calcd $C_{17}H_{22}N_2O_6$: C, 58.27; H, 6.33; N, 8.00. Found : C, 58.25; H, 6.42; N, 7.89. MS m/z (%): 350 (M^+ , 6), 195 (100), 43 (12). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3370, 1715, 1685, 1650. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 282 (3.40). 1H -NMR (100MHz) δ : 2.21 (3H, s, C-CH₃), 2.61 (3H, s, COCH₃), 3.06 (1H, dd, $J=18.7$ Hz, 3-CH), 3.30 (1H, dd, $J=18.5$ Hz, 3-CH), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.85 (6H, s, 2 × OCH₃), 4.03 (1H, d, $J=18$ Hz, 6-H), 4.26 (1H, d, $J=18$ Hz, 6-H), 4.35 (1H, t-like, 3-H), 6.58 (1H, s, Ar-H), 6.97 (1H, brs, NH).

1,4-Diacetyl-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-2,5-piperazinedione 4l

モノアセタート 40 (34.0g, 97.1 mmol) の Ac_2O (400 ml) 溶液を Ar 気流中外浴 110 °C で 4 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物はベンゼンに溶かし 5% $NaHCO_3$ 水溶液にて洗い、気水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留する固体はベンゼンから再結晶して 4l (31.5g, 80.4 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 83%) mp 116.5-117 °C. Anal. Calcd. $C_{19}H_{24}N_2O_7$: C, 58.15; H, 6.17; N, 7.14. Found : C, 57.88; H, 6.19; N, 7.08. MS m/z (%): 392 (M^+ , 16),

196(13), 195(100), 165(11), 43(9). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1710. UV $\lambda_{\max} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 283 (3.58). $^1\text{H-NMR}$ (100MHz) δ : 2.13 (3H, s, C-CH₃), 2.57 (6H, s, 2 × COCH₃), 2.82 (1H, d, $J=18\text{ Hz}$, 6-H), 3.16 (1H, dd, $J=13, 4\text{ Hz}$, 2-CH), 3.32 (1H, dd, $J=13, 6\text{ Hz}$, 2-CH), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.53 (1H, d, $J=18\text{ Hz}$, 6-H), 5.38 (1H, dd, $J=6, 4\text{ Hz}$, 2-H), 6.40 (1H, s, Ar-H).

(Z)-1-Acetyl-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazinedione 42

ジアセタート 41 (11.76g, 30 mmol) とアルデヒド 25 (6.3g, 30 mmol) の無水 DMF (60 ml) 溶液に, Ar 気流中外浴 0°C にて *tert*-BuOK の *tert*-BuOH 0.5 N 溶液 (60 ml) を 15 分間で滴下し, その後室温にて 24 時間攪拌した。反応液は水 (200 ml) に注ぎ, ベンゼンにて抽出, 水洗, 無水 Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去。残留物はベンゼン-Et₂O から結晶化して 42 (13.2g, 24.4 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 81%) mp 136-137.5 °C, Anal. Calcd C₂₈H₃₄N₂O₉: C, 61.98; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 62.03; H, 6.38; N, 5.12. MS m/z (%): 542 (M⁺, 22),

196 (12), 195 (100). IR $\lambda_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3220, 1700, 1635. UV $\lambda_{\max} \text{ nm } (\log \epsilon)$: 230_{sh} (4.30), 256_{sh} (4.02), 295_{sh} (3.93), 335 (4.14). $^1\text{H-NMR}$ (100MHz) δ : 2.06 (3H, s, C-CH₃), 2.21 (3H, s, C-CH₃), 2.65 (3H, s, COCH₃), 2.94 (1H, dd, $J=14.2 \text{ Hz}$, 6-CH), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.42 (1H, dd, $J=14.6 \text{ Hz}$, 6-CH), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.01 (3H, s, OCH₃), 5.36 (1H, dd, $J=6.2 \text{ Hz}$, 6-H), 6.20 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.49 (1H, s), 9.00 (1H, brs, NH).

(Z)-1-Acetyl-4-benzyl-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl-methyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazine-
dione 43

42 (21.76g, 40.1 mmol) の無水 DMF (200 ml) 溶液に Ar 気流中室温にて 50% 水素化ナトリウムの oil suspension (2g) を少しずつ加え、その後 30 分間攪拌した。次に外浴 0°C にて臭化ベンジル (4.8 ml) の無水 DMF (50 ml) 溶液を加えさらに 30 分間攪拌した。反応液は減圧濃縮後、残留物はベンゼンに溶かし、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去して 43 (26.9g) を得た。本品は未精

製のまま次の反応に使用した。(一部は SiO_2 のカラムクロマトに付し機器分析を行なった。) 無色非晶形物質, MS m/z (%): 632 (M^+ , 23), 559 (12), 196 (13), 195 (100), 91 (15). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1685, 1620. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm (log } \epsilon)$: 250_{sh} (3.97), 288 (3.78), 344 (3.97). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.96 (3H, s, C-CH₃), 2.20 (3H, s, C-CH₃), 2.54 (3H, s, COCH₃), 3.21 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, 6-CH), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.60 (3H, s, OCH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (3H, s, OCH₃), 4.22 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 5.35 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 5.50 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, 6-H), 6.50 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.21 (1H, s).

(Z)-4-Benzyl-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazinedione 44

43 (26.9g) の無水 DMF (200 ml) 溶液にヒドラジン-水合物 ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 2.1 ml を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物をアセトンから結晶化して 44 (22.7g, 38.5 mmol) を無色板状晶として得た。(43 からの収率, 94 %) mp 170-172 °C, Anal. Calcd $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$: C,

67.10 ; H, 6.49 ; N, 4.74 . Found : C, 66.95 ; H, 6.52 ; N, 4.67 . MS m/z (%) : 590 (M^+ , 13), 561 (8), 560 (37), 559 (100), 196 (10), 195 (79), 165 (13), 91 (31). IR $\lambda_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3170, 1675, 1620. UV $\lambda_{\max} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 290 (4.08), 320 (4.10), 332_{sh} (4.09). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 2.21 (3H, s, C-CH₃), 2.23 (3H, s, C-CH₃), 3.04 (1H, dd, $J=14, 9 \text{ Hz}$, 6-CH), 3.41 (1H, dd, $J=14, 4 \text{ Hz}$, 6-CH), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.80 (6H, s, 2 $\times$ OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.38 (1H, m, 6-H), 4.59 (1H, d, $J=14 \text{ Hz}$, NCH), 4.94 (1H, d, $J=14 \text{ Hz}$, NCH), 6.54 (1H, br s, NH), 6.62 (2H, s), 6.80-6.96 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.04-7.20 (3H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 9.4 (q), 9.7 (q), 32.6 (t), 47.5 (t), 55.9 (q), 55.9 (d), 56.1 (q), 60.1 (q), 60.4 (q), 60.7 (q), 61.2 (q), 110.6 (d), 111.7 (d), 117.9 (d), 121.7 (s), 123.5 (s), 125.9 (s), 125.9 (s), 127.2 (d), 127.2 (d), 128.4 (d), 129.7 (s), 136.4 (s), 147.4 (s), 148.9 (s), 149.2 (s), 149.5 (s), 150.8 (s), 152.0 (s), 164.7 (s, C=O), 167.4 (s, C=O).

(Z)-1-Alkoxy carbonyl-4-benzyl-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazine-dione 45a-f (典型的方法)

44 (590 mg, 1 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に, トリエチルアミン (NEt_3) 0.28 mL, DMAP (245 mg) を

加え, Ar 気流中外浴 0°C に γ -クロル炭酸メチル (ClCO_2CH_3) 0.31 ml を 5 分間で滴下, その後室温にて 1 時間攪拌した。反応液は水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物は $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化して **45a** (594 mg , 0.917 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 91.7%)

45a ($\text{R}=\text{CH}_3$): mp $153.5\sim 155^{\circ}\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 64.80 ; H, 6.22 ; N, 4.32 . Found: C, 64.79 ; H, 6.25 ; N, 4.26 . MS m/z (%): 648 (M^+ , 6), 617 (15), 573 (41), 196 (12), 195 (100), 165 (12), 92 (20), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1775 , 1720 , 1680 . UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 252_{sh} (4.01), 288 (3.90), 342 (4.10). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.99 (3H , s, C-CH_3), 2.16 (3H , s, C-CH_3), 3.22 (2H , d, $J=7\text{ Hz}$, 6-CH_2), 3.44 (3H , s, OCH_3), 3.61 (6H , s, $\pi \times \text{OCH}_3$), 3.81 (3H , s, OCH_3), 3.83 (3H , s, OCH_3), 3.85 (3H , s, OCH_3), 3.91 (3H , s, OCH_3), 4.17 (1H , d, $J=14\text{ Hz}$, NCH), 5.20 (1H , t, $J=7\text{ Hz}$, 6-H), 5.29 (1H , d, $J=14\text{ Hz}$, NCH), 6.51 (1H , s), 6.79 (1H , s), $6.78\text{--}6.94$ (2H , m), $7.04\text{--}7.22$ (3H , m), 7.23 (1H , s).

45b ($\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_3$) 94% mp $114\text{--}116^{\circ}\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 65.24 ; H, 6.39 ; N, 4.23 . Found: C, 65.38 ; H, 6.38 ; N, 4.22 . MS m/z (%): 662 (M^+ , 19), 632 (16), 631 (42), 196 (13), 195 (100), 165 (11), 91 (27). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 , 1715 , 1680 . UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 288 (3.91),

342 (4.10). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 2.02 (3H, s, C-CH_3), 2.19 (3H, s, C-CH_3), 3.25 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, 6-CH_2), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.66 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.22 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 4.28 (1H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 5.23 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, 6-H), 5.30 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 6.54 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.80-6.93 (2H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.27 (1H, s).

45c ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$): γ 93% mp 137-138.5°C, Anal. Calcd

$\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 65.66; H, 6.55; N, 4.14. Found: C, 65.40;

H, 6.60; N, 4.05. MS m/z (%): 676 (M^+ , 15), 645 (28), 560 (10), 559

(28), 195 (100), 165 (11), 150 (6), 91 (19). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1780, 1730,

1690. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 252 sh (4.02), 288 (3.93), 340 (4.12). $^1\text{H-}$

NMR (100 MHz) δ : 1.21 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CHCH_3),

1.98 (3H, s, C-CH_3), 2.16 (3H, s, C-CH_3), 3.21 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, 6-CH_2),

3.45 (3H, s, OCH_3), 3.61 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.77 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s,

OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.15 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, NCH), 4.95 (1H, sep, $J=7\text{Hz}$,

CH), 5.17 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, 6-H), 5.25 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, NCH), 6.49 (1H, s),

6.76 (1H, s), 6.76-6.96 (2H, m), 7.06-7.20 (3H, m), 7.26 (1H, s). $^{13}\text{C-}$

NMR δ : 9.3 (q), 9.7 (q), 21.5 (q), 21.6 (q), 32.5 (t), 47.7 (t), 55.9 (q),

58.1 (q), 59.9 (q), 60.1 (q), 60.4 (q), 60.8 (d), 61.8 (q), 71.8 (d), 110.6 (d),

111.9 (d), 120.2 (d), 121.1 (s), 122.5 (s), 125.5 (s), 125.7 (s), 127.5 (d), 127.7 (d),

128.4(d), 128.6(s), 135.9(s), 147.5(s), 148.9(s), 149.1(s), 149.6(s), 151.0(s),
151.6(s), 152.6(s), 162.0(s), 166.9(s).

45d ($R = CH_2CH(CH_3)_2$) : γ 89% mp 127.5 - 129°C, Anal. Calcd $C_{38}H_{46}N_2O_{10}$:
C, 66.07; H, 6.71; N, 4.06. Found: C, 66.19; H, 6.75; N, 4.09. MS m/z
(%) : 690 (M^+ , 15), 660 (16), 659 (37), 196 (13), 195 (100), 165 (12), 91 (20).
IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1710, 1685. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 258 (4.33), 282 (4.13),
340 (4.03). 1H -NMR (60 MHz) δ : 0.98 (6H, d, $J=7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.97 (3H,
s, C- CH_3), 2.08 (1H, m, CH), 2.17 (3H, s, C- CH_3), 3.15 (2H, d, $J=7$ Hz, 6- CH_2),
3.43 (3H, s, OCH_3), 3.58 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.83 (3H,
s, OCH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.93 (2H, d, $J=7$ Hz, CH_2O), 4.14 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 5.13
(1H, t, $J=7$ Hz, 6-H), 5.23 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 6.43 (1H, s), 6.72 (1H,
s), 6.77 (2H, m), 7.15 (4H, m).

45e ($R = C(CH_3)_3$) : γ 92% [* この場合 トル茂酸イソテル がないために、重
炭酸ジ-tert-ブチルを用いた。] mp 123 - 124.5°C, Anal. Calcd $C_{38}H_{46}N_2O_{10}$:
C, 66.07; H, 6.71; N, 4.06. Found: C, 65.85; H, 6.70; N, 4.07. MS
 m/z (%) : 690 (M^+ , 15), 590 (15), 560 (37), 559 (100), 195 (72), 165 (11),
91 (24). IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1770, 1720, 1680. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 289
(4.01), 340 (4.18). 1H -NMR (100 MHz) δ : 1.48 (9H, s, C- $(CH_3)_3$), 2.06
(3H, s, C- CH_3), 2.12 (3H, s, C- CH_3), 3.24 (2H, d, $J=8$ Hz, 6- CH_2), 3.51
(3H, s, OCH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s,

0CH_3), 3.91 (3H, s, 0CH_3), 3.95 (3H, s, 0CH_3), 4.19 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH),
 5.17 (1H, t, $J=8\text{Hz}$, 6-H), 5.27 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 6.54 (1H, s),
 6.78 (1H, s), 6.82-6.96 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.08-7.32 (3H, m).
 45° ($R=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) : γ , 85% mp $127.5\sim 128^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}$.
 CHCl_3 : C, 59.76; H, 5.37; N, 3.32. Found: C, 59.93; H, 5.36; N, 3.28. High-resolution MS Calcd $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}$: 724.2996. Found: 724.2976. MS m/z (%): 724 (M^+ , 12), 693 (10), 649 (18), 559 (12), 196 (13), 195 (100), 165 (10), 91 (35). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770, 1715, 1685. UV λ_{max} nm (log ϵ): 287 (3.94), 344 (4.15). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.96 (3H, s, C-CH_3), 2.19 (3H, s, C-CH_3), 3.25 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, 6- CH_2), 3.47 (3H, s, 0CH_3), 3.57 (3H, s, 0CH_3), 3.62 (3H, s, 0CH_3), 3.69 (3H, s, 0CH_3), 3.89 (3H, s, 0CH_3), 3.95 (3H, s, 0CH_3), 4.20 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 5.16 (1H, d, $J=13\text{Hz}$, 0CH), 5.21 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, 6-H), 5.28 (1H, d, $J=14\text{Hz}$, NCH), 5.36 (1H, d, $J=13\text{Hz}$, 0CH), 6.43 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.78-6.96 (2H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.40 (5H, s).

(Z)-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazinedione 46

42 (40.7 mg, 0.075 mmol) の無水 DMF (1 ml) 溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 μl) を加え室温にて 20 時間攪拌した。反

反応液は減圧にて濃縮し折出する結晶をアセト
 ソ- Et_2O から再結晶して 46 (34mg, 0.068 mmol) を無色
 針状晶として得た。(収率 89%) mp $152-153^\circ\text{C}$,
 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 67.39; H, 6.44; N, 5.60. Found: C, 67.43; H, 6.50;
 N, 5.56. MS m/z (%) 500 (M^+ , 16), 196 (13), 195 (100). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :
 3230, 1690, 1670. UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 226sh (4.34), 290sh (4.17), 308
 (4.22). $^1\text{H-NMR}$ (100MHz) δ : 2.18 (3H, s, C- CH_3), 2.22 (3H, s, C- CH_3), 2.94
 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 6- CH), 3.35 (1H, dd, $J=15.4\text{Hz}$, 6- CH), 3.59 (3H, s, OCH_3),
 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s,
 OCH_3), 4.42 (1H, m, 6- H), 6.35 (1H, s, NH), 6.54 (1H, s), 6.59 (1H, s),
 6.69 (1H, s), 9.18 (1H, s).

46 のアセチル化 (42 の再生)

46 (7g, 4mM) の Ac_2O (20ml) 溶液を外浴 110°C にて
 5時間加熱攪拌した。反応液は減圧にて濃縮
 後、残留物はベンゼンに溶かし 5% NaHCO_3 水溶
 液にて洗い、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残
 留する固体はベンゼン- Et_2O より再結晶して
 42 (1.53g, 2.82mM) を無色板状晶として得た。(
 収率 71%) 本品は標品との混融試験, IR (KBr)

および $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの比較, TLC の挙動が一致する事から同定した。

46 の ベンジル 化

50% 水素化ナトリウムの oil suspension (無水ヘキサノール 3 回洗いの使用, 80 mg, 3.3 mmol) の無水 DMF 懸濁液に, 46 (1.5 g, 3 mmol) の無水 DMF (25 ml) 溶液を滴下しその後室温にて 10 分間攪拌した。次に氷浴 0°C にて, 臭化ベンジル (0.39 ml) の無水 DMF (5 ml) 溶液を 10 分間で加え, さらに室温にて 2 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 水 (100 ml) を加えてからベンゼンにて抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去。残留物 (2.77 g) は SiO_2 (110 g) のカラムクロマトに付し, ベンゼン: EtOAc = 4:1 溶出部より 49 (450 mg, 0.66 mmol) を得た。また, ベンゼン: EtOAc = 2:1 ~ 1:1 溶出部より 44 (1.085 g, 1.84 mmol) を得た。さらに EtOAc 溶出部より 50 (141 mg, 0.239 mmol) を得た。なお EtOAc: MeOH = 50:1 溶出部より 46 (117 mg, 7.8%) を回収した。(44 は標品との比較により同定した。)

(Z)-1,4-Dibenzyl-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-2,5-piperazinedione **49** : 收率 22%, 非晶形物質:

MS m/z (%): 680 (M^+ , 10), 651 (11), 649 (96), 196 (13), 195 (100), 165 (15),

91 (12). High-resolution MS, Calcd. $C_{40}H_{44}N_2O_8$: 680.3097. Found:

680.3080. IR $\lambda_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1675. UV $\lambda_{max} nm (\log \epsilon)$: 289 (4.07), 330

(4.13). 1H -NMR (100 MHz) δ : 2.11 (3H, s, C-CH₃), 2.23 (3H, s, C-CH₃),

3.16 (2H, d, $J=7$ Hz, 6-CH₂), 3.35 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 3.60 (3H, s,

OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s,

OCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 4.16 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 4.28 (1H, t, $J=7$ Hz,

6-H), 5.26 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 5.30 (1H, d, $J=14$ Hz, NCH), 6.48 (1H, s),

6.72 (1H, s), 6.80-7.06 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.19-7.28 (6H, m).

^{13}C -NMR δ : 9.4 (q), 9.7 (q), 33.0 (t), 47.8 (t), 48.3 (t), 56.1 (d), 56.2

(q), 60.1 (q), 60.4 (q), 60.9 (q), 61.3 (q), 61.7 (q), 110.6 (d), 111.7 (d),

117.3 (d), 121.7 (s), 123.2 (s), 125.8 (s), 125.9 (s), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.8 (d),

127.8 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 128.7 (s), 128.7 (s), 129.6 (s), 136.0 (s), 136.6 (s),

149.0 (s), 149.3 (s), 151.1 (s), 152.2 (s), 163.3 (s, CO), 167.4 (s, CO).

(Z)-5-Benzyloxy-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-1,2,3,6-tetrahydropyrazin-2-one **50** : 收率 8

% mp 207-209°C (CH_2Cl_2 -EtOAc): Anal. Calcd $C_{33}H_{38}N_2O_8 \cdot \frac{1}{3}H_2O$:

C, 66.43; H, 6.53; N, 4.69. Found: C, 66.38; H, 6.44; N, 4.63. MS

m/z (%): 590 (M^+ , 74), 500 (13), 499 (31), 467 (15), 377 (21), 272 (13),
 195 (100), 182 (57), 91 (53). IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3150, 1660, 1650. UV
 $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 240sh (4.07), 288 (3.92), 301 (4.01), 319 (4.11), 339
 (4.18). 1H -NMR (100 MHz) δ : 2.10 (3H, s, C-CH₃), 2.21 (3H, s, C-CH₃),
 2.96 (1H, dd, $J=14$, 7 Hz, 6-CH), 3.20 (1H, dd, $J=14$, 5 Hz, 6-CH), 3.64 (3H,
 s, OCH₃), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.83
 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.57 (1H, m, 6-H), 5.35 (1H, d, $J=13$ Hz,
 OCH), 5.46 (1H, d, $J=13$ Hz, OCH), 6.52 (1H, brs, NH), 6.53 (1H, s), 7.40 (5H,
 s), 7.42 (1H, s), 8.14 (1H, s). ^{13}C -NMR δ : 9.5 (q), 9.7 (q), 36.4 (t),
 54.0 (d), 55.8 (q), 56.1 (q), 60.2 (q), 60.3 (q), 60.6 (q), 62.0 (q), 68.6 (t,
 OCH₂), 111.9 (d), 112.1 (d), 119.9 (d), 122.7 (s), 123.5 (s), 125.1 (s), 126.1
 (s), 127.8 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 129.7 (s), 135.8 (s), 147.7 (s), 148.6 (s),
 148.8 (s), 149.3 (s), 151.3 (s), 153.2 (s), 160.4 (s, N=C-O), 162.4 (CO).

44 のベンジル化

44 (59 mg, 0.1 mmol) を用いて 46 のベンジル化と同様に (p 104 参照) 反応させ常法処理後の残留物 (79 mg) を SiO_2 (3 g) のカラムクロマトに付し 49 (48 mg, 0.071 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 71%) 本品は標品との比較によ

り同定した。

(Z)-1-Acetyl-5-benzyloxy-6-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-3-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene-1,2,3,6-tetrahydropyrazin-2-one 5]

50 (29.5 mg, 0.05 mmol) の Ac_2O (0.5 ml) 溶液を, Ar 気流中外浴 110°C にて 1 時間加熱攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え, CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留する固体は Et_2O から再結晶して 5 (31.2 mg, 0.049 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 99%) mp $121-123^\circ\text{C}$, Anal.

Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 66.44; H, 6.37; N, 4.43. Found: C, 66.26; H, 6.29; N, 4.41. MS m/z (%): 632 (M^+ , 12), 195 (100), 91 (13). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690, 1650. UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 244 sh (4.17), 288 (3.83), 312 sh (4.01), 356 (4.29). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.83 (3H, s, C-CH₃), 2.18 (3H, s, C-CH₃), 2.66 (3H, s, COCH₃), 3.01 (1H, dd, $J=14.6\text{ Hz}$, 6-CH), 3.22 (1H, dd, $J=14.4\text{ Hz}$, 6-CH), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.56 (3H, s, OCH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.92 (3H, s, OCH₃), 5.22 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$, OCH), 5.41 (1H, dd, $J=6.4\text{ Hz}$, 6-H), 5.44 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$, OCH), 6.30 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.40 (5H, s), 8.04 (1H, s).

2,5-Bisbenzyloxy-3,6-bis(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-pyrazine 52

50 (31.8 mg, 0.0539 mmol) を用いて 46 のベンジル化と同様に (p104 参照) 反応させ常法処理後の残留物 (34.4 mg) を SiO_2 (2.5 g) のカラムクロマトに付しベンゼン: EtOAc = 100:1 ~ 50:1 溶出部より 52 (24.6 mg, 0.0362 mmol) を無色非晶形物質として得た。
(収率 67%) MS m/z (%): 680 (M^+ , 51), 590 (18), 589 (47), 195 (16), 91 (100). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1490, 1455, 1415, 1355, 1320. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 238 sh (4.20), 284 (3.76), 322 (4.11). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 2.20 (6H, s, $2 \times \text{C-CH}_3$), 3.66 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.69 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.78 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.07 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 5.28 (4H, s, $2 \times \text{OCH}_2$), 6.57 (2H, s, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.25 (10H, s, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$).

2-Benzoyloxy-3,6-bis(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-5-hydroxypyrazine 55

50 (21.8 mg, 0.0369 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に触媒量の水酸化カリウムを加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え, 2N 塩酸水溶

液にて中和したのち、 CHCl_3 にて抽出、水洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留物は SiO_2 のショートカラに付し 55 (21mg, 0.0356 mmol) を淡黄色油状物質として得た。(収率 96%) MS m/z (%): 590 (M^+ , 72), 499 (32), 467 (24), 377 (22), 195 (100), 182 (59), 91 (55). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3200-3000. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 232sh (4.22), 282 (3.34), 324 (3.93), 366 (3.45). $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH} + \text{NaOH}} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 232sh (4.22), 282 (3.68), 348 (3.97). $^1\text{H-NMR}$ (100MHz) δ : 1.16 (3H, s, C- CH_3), 2.19 (3H, s, C- CH_3), 3.60 (3H, s, OCH_3), 3.62 (3H, s, OCH_3), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.87 (2H, s, CH_2), 4.02 (2H, s, CH_2), 5.16 (2H, s, OCH_2), 6.46 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.08-7.44 (6H, m).

第三節 D 環部の構築

(E)-3-Phenylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-7,9,10-trimethoxy-8-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid phenylmethyl ester 59f (脚注11)

1, 45f の位置選択的還元

45f (108.6 mg, 0.15 mmol) の無水 THF (6 mL) 溶液に, 氷浴 0°C にて水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウム (Li(tert-BuO)₃AlH) 153 mg (0.6 mmol) を加え同温度で1時間攪拌した。反応液には無水 Na₂SO₄ を加えたのち, 水を加えて過剰の試薬を分解, 析出物は吸引ろ過により除き, CHCl₃ (60 mL) にて洗い, ろ液を水洗, 無水 Na₂SO₄ 脱水, 溶媒留去。残留物 (118 mg) は SiO₂ (4 g) のカラムクロマトに付し, ヘキサン: EtOAc = 5:1 ~ 4:1 溶出部より, アリルアルコール 56f (31.4 mg, 0.043 mmol) を無色非晶形物質として得た。(本脚注11: 化合物の位置番号は p26 を参照されたい。本節では原則として各化合物の名称を 1,5-imino-3-benzazocine と略記する。

品は一部不純物を含む。(収率 29%) さらに、
 ヘキサン: EtOAc = 3:1 - 1:1 溶出部よりアルコ-
 ル 57 (4.3 mg, 0.0059 mmol) を無色非晶形物質とし
 て得た。(収率 4%) また, EtOAc 溶出部より
 44 (50.3 mg, 0.085 mmol) を無色板状晶として得た。
 (収率 57%)

56f: MS m/z (%): 726 (M^+ , 7), 708 (12), 575 (23), 574 (53),
 543 (17), 452 (15), 394 (15), 235 (11), 196 (13), 195 (100), 165 (11), 91
 (87), 79 (10). IR $\overset{CHCl_3}{\underset{max}{\curvearrowright}}$ cm^{-1} : 3330, 1700, 1680, 1645. UV
 λ_{max} nm: 276, 306. 1H -NMR (100 MHz) δ : 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s),
 3.53 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.89
 (3H, s). * 他のピークは幅広くなり解析できない。
 TLC (ヘキサン: EtOAc = 2:1 / SiO_2) は 2 つのスポット
 を与えた。従って 2 つのイソマーの混合物
 (約 9:1) であると推定した。

57: MS m/z (%): 728 (M^+ , 4), 710 (11), 471 (26), 310 (9),
 280 (12), 196 (11), 195 (78), 165 (10), 91 (100). IR $\overset{CHCl_3}{\underset{max}{\curvearrowright}}$ cm^{-1} :
 3400, 1700, 1640. UV λ_{max} nm: 266, 273, 308, 318 sh.
 (1H -NMR スペクトルは測定していない。)

44: 本品はアセトンから再結晶し得たものと

標品との混融試験, IR, UV および $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの比較により同定した。

2, 56f とギ酸との反応

56f (22.1 mg, 0.034 mmol) のギ酸 (2 mL) 溶液 (濃紫色) を Ar 気流中外浴 60°C にて 1 時間攪拌した。(淡黄色) 反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は CHCl_3 に溶かし, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。粗生成物 (19.5 mg) は SiO_2 の p -TLC (溶媒, ヘキサン: $\text{EtOAc} = 1:1$) にて精製し 59f (12.4 mg, 0.0175 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 58%) MS m/z (%): 708 (M^+ , 100), 573 (6), 324 (17), 234 (47), 204 (15), 91 (92). High-resolution MS Calcd $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9$: 708.3046. Found: 708.3062. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1670, 1640. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$: 274, 302.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz: 千葉大学分析センター, 日本電子 FX-270 を使用) δ : 2.17 (3H, s, C-CH_3), 2.18 (3H, s, C-CH_3), 2.86 (3H, s, OCH_3), 2.98 (3H, s, OCH_3), 3.08 (1H, dd, $J=16, 5.4 \text{ Hz}$, 6- αH), 3.40 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$, 6- βH), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.01 (3H, s, OCH_3), 4.50 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$, NCH), 5.20 (1H, d, $J=14 \text{ Hz}$, OCH), 5.26 (1H, d, $J=14 \text{ Hz}$, OCH), 5.28 (1H, d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 5-H), 5.69 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$, NCH), 6.10

(1H, s, C=CH), 6.79 (1H, s, I-H), 6.66 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.39 (6H, m), 7.52 (1H, s, Ar-H). ^{13}C -NMR (Table 18 参照).

3, アリルアルコール 56f を単離しない場合

45f (108.6mg, 0.15 mmol) を用いて前述の $\text{Li}(\text{tert-BuO})_3\text{AlH}$ 還元により得られる粗生成物 (120mg) を分離せずにギ酸 (2ml) とともに 1 時間加熱攪拌した。常法処理後の残留物 (20mg) は SiO_2 カラムクロマトに付し, 59f (18mg, 収率 17%) および 44 (50.4mg, 収率 57%) を得た。

1, 5-Imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid isopropyl ester 59c (典型的方法)

45c (12.17g, 18 mmol) の無水 THF (200ml) 溶液に外浴 0°C にて $\text{Li}(\text{tert-BuO})_3\text{AlH}$ (13.7g, 54 mmol) を 15 分間で加えその後同温度でさらに 1 時間攪拌した。反応液に無水 Na_2SO_4 (約 10g) を加えてから、発泡がおさまるまで水を加え、析出した無機物をセライトを用いてろ取, CHCl_3 (1ℓ) にてよく洗い, ろ液を水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶液留去。残留する淡黄色油状物 (15g) にギ酸 (150ml)

を加え、外浴 70°C で 1 時間攪拌した。反応液は減圧にて蒸縮後、残留物は CHCl_3 に溶かし、10% NH_4OH 水溶液洗、無水 Na_2SO_4 乾燥、溶媒留去。残留物 (14g) は SiO_2 (160g) のカラムクロマトに付し、ヘキサン: EtOAc = 5:1 ~ 3:1 溶出部より得た無色非晶形物質を EtOAc - Et_2O より結晶化して 59c (6.18g, 9.36 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 52%) さらに EtOAc : MeOH = 8:1 溶出部より得た無色板状晶をアセトンより再結晶して 44 (743 mg, 1.26 mmol) を無色板状晶として得た。

(収率 7%)。59c: mp $176.5 \sim 178^{\circ}\text{C}$, Anal. Calcd.

$\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 67.25; H, 6.71; N, 4.24. Found: C, 67.05:

H, 6.73; N, 4.19. MS m/z (%): 660 (M^+ , 100), 278 (17), 234 (33),

204 (13), 91 (17), 43 (11). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1705, 1670, 1640. UV

$\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 274 (4.22), 302 (4.04). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ :

1.26 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, CHCH_3), 2.14 (3H, s, C-CH_3), 2.16 (3H, s, C-CH_3), 2.84 (3H, s, OCH_3), 2.95 (3H, s, OCH_3),

3.10 (1H, dd, $J=16, 7\text{Hz}$, 6- αH), 3.29 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, 6- βH), 3.42

(3H, s, OCH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.96 (3H, s, OCH_3),

4.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, NCH), 5.01 (1H, sep, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.20

(1H, d, $J=7\text{Hz}$, 5-H), 5.66 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, NCH), 6.06 (1H, s, C=CH), 6.56 (2H, m), 6.77 (1H, s, 1-H), 6.88-7.08 (3H, m), 7.48 (1H, s, Ar-H). ^{13}C -NMR (Table 18)

1,5-Imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid methyl ester 59a

典型的方法に従い, 45a (324mg, 0.5mmol) を用い
1 量元, 閉環により得た粗生成物 (320mg) を SiO_2
(20g) のカラメクロマトに付し 59a (52mg, 収率 16%)
および 44 (118mg, 0.2mmol, 収率 40%) を得た。59a:
mp 156.5-158°C (EtOAc-Et₂O): Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$:
C, 66.44; H, 6.37; N, 4.43. Found: C, 66.47; H, 6.43; N, 4.44.
MS m/z (%): 632 (M^+ , 100), 293 (25), 292 (65), 278 (13), 234 (6),
91 (14). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1700, 1690, 1670, 1630. UV λ_{max} nm
(log ϵ): 274 (4.23), 304 (4.05). ^1H -NMR (400MHz) δ : 2.17 (3H,
s, C-CH₃), 2.19 (3H, s, C-CH₃), 2.86 (3H, s, OCH₃), 2.98 (3H, s, OCH₃),
3.09 (1H, dd, $J=16.9, 5.4\text{Hz}$, 6- αH), 3.41 (1H, d, $J=16.9\text{Hz}$, 6- βH), 3.45
(3H, s, OCH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃),
4.01 (3H, s, OCH₃), 4.52 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$, NCH), 5.23 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$,
5-H), 5.68 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$, NCH), 6.10 (1H, s, C=CH), 6.58 (2H, m),
6.77 (1H, s, 1-H), 7.02-7.04 (3H, m), 7.56 (1H, s, Ar-H).

1,5-Imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid isobutyl ester 59d

同様に 45d (2.02g, 2.93 mmol) を用い、 γ 59d (619mg, 0.918 mmol, 収率 31%) および 44 (637mg, 1.08 mmol, 収率 37%) を得た。59d: mp 146.5~148°C (EtOAc-Et₂O). Anal. Calcd C₃₈H₄₆N₂O₉: C, 67.64; H, 6.87; N, 4.15. Found: C, 67.44; H, 6.95; N, 4.11. MS m/z (%) 674 (M⁺, 100), 335 (12), 334 (18), 278 (15), 234 (33), 204 (13), 91 (19), 57 (28). IR $\lambda_{\max}^{KBr}$ cm⁻¹: 1700, 1685, 1640. UV $\lambda_{\max}^{MeOH}$ nm (log ϵ): 274 (4.25), 304 (4.07). ¹H-NMR (400MHz) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.00 (1H, sep, $J=6.6$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.17 (3H, s, C-CH₃), 2.19 (3H, s, C-CH₃), 2.86 (3H, s, OCH₃), 2.98 (3H, s, OCH₃), 3.10 (1H, dd, $J=16.8, 5.6$ Hz, 6- α H), 3.42 (1H, d, $J=16.8$ Hz, 6- β H), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, d, $J=6.6$ Hz, OCH₂), 4.00 (3H, s, OCH₃), 4.58 (1H, d, $J=16.6$ Hz, NCH), 5.26 (1H, d, $J=5.6$ Hz, 5-H), 5.70 (1H, d, $J=16.6$ Hz, NCH), 6.10 (1H, s, C=CH), 6.67 (2H, m), 6.78 (1H, s, 1-H), 7.01~7.06 (3H, m), 7.51 (1H, s, Ar-H). ¹³C-NMR (Table 18).

45e の Li(tert-BuO)₃AlH 還元

45e (103.5mg, 0.15 mmol) の無水 THF (4ml) 溶液に、外浴 0°C に γ Li(tert-BuO)₃AlH (53.4mg, 0.21 mmol) を加

元同温度で1時間攪拌した。常法処理(p110)
 後の残留物(118mg)はSiO₂(6g)のカラムクロマ
 トに付しヘキサン:EtOAc=5:1~9:2溶出部より
 56e(71.3mg, 0.103mmol)を得, ヘキサン-Et₂Oより結
 晶化し無色針状晶を得た。(収率69%)さら
 にEtOAc溶出部より44(6.2mg, 0.011mmol)を得た。
 (収率7%) 56e: mp 155~159°C. Anal. Calcd C₃₈H₄₈N₂O₁₀:
 C, 65.88; H, 6.98; N, 4.04. Found: C, 65.64; H, 7.06; N, 3.96.
 MS m/z (%): 692(M⁺, 2), 674(4), 575(39), 574(100), 544(13), 543
 (30), 394(24), 195(54), 91(41). IR $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 1690, 1670.
 UV $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 274(4.22), 304(3.91). ¹H-NMR (100MHz) δ :
 1.17(9H, s, C(CH₃)₃), 2.19(3H, s, C-CH₃), 2.25(3H, s, C-CH₃), 3.15
 (2H, m, 6-CH₂), 3.60(3H, s, OCH₃), 3.65(3H, s, OCH₃), 3.78(3H, s,
 OCH₃), 3.81(3H, s, OCH₃), 3.84(3H, s, OCH₃), 3.88(3H, s, OCH₃),
 4.06(1H, d, J=16Hz, NCH), 4.84(1H, m, OH), 4.92(1H, m, 6-H), 5.22
 (1H, d, J=16Hz, NCH), 5.64(1H, m, 2-H), 6.71(1H, s), 6.79(1H, s),
 6.84~7.04(2H, m), 7.14~7.27(4H, m).

1-Phenylmethyl-3,6-bis(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-1,2-
dihydropyrazin-2-one 60

56c (64.4 mg, 0.093 mmol) のギ酸 (2 ml) 溶液を, Ar 気流
 中外浴 60°C にて 6 時間攪拌した。反応液は減
 圧にて濃縮後, 残留物は CHCl_3 に溶かし, 5%
 NaHCO_3 水溶液にて洗い, 無水 Na_2SO_4 乾燥, 溶
 媒留去。残留物 (49.7 mg) は SiO_2 (2 g) のカラミ
 ロマトに付しヘキサン: EtOAc = 10:1 溶出部より
 80 (28.2 mg, 0.049 mmol) を淡黄色油状物として得た。

(収率 53%) : MS m/z (%) : 574 (M^+ , 100), 544 (11),
 543 (30), 453 (11), 452 (30), 394 (21), 195 (16), 91 (40). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$
 cm^{-1} : 1640, 1590. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$: 296, 325. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz)
 δ : 2.16 (3H, s, C-CH_3), 2.21 (3H, s, C-CH_3), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.70
 (3H, s, OCH_3), 3.77 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.79 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.81
 (2H, s, CH_2), 4.18 (2H, s, CH_2), 5.26 (2H, s, NCH_2), 6.34 (1H, s), 6.72
 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.08-7.32 (5H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 9.7 (q),
 9.7 (q), 30.3 (t), 33.9 (t), 47.0 (t), 55.8 (q), 55.8 (q), 56.0 (q),
 60.1 (q), 60.7 (q), 60.7 (q), 110.3 (d), 111.3 (d), 122.9 (s), 123.5 (d),
 125.3 (s), 125.9 (s), 126.5 (d), 126.5 (s), 127.5 (d), 128.6 (s), 128.6 (d),
 135.3 (s), 138.1 (s), 146.4 (s), 147.4 (s), 148.8 (s), 149.4 (s), 150.2 (s),
 150.7 (s), 156.7 (s, CO)

1,5-Imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid isopropyl ester 59c

の接触還元 : (E)-3-Cyclohexylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-7,9,10-trimethoxy-8-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid isopropyl ester 61 の生成

59c (66 mg, 0.1 mmol) の EtOAc (6 mL) 溶液に酸化白金 40 mg を加え、常温、常圧にて 34 時間接触還元した。反応液から触媒をろ去、CHCl₃ にてよく洗いのろ液を留去。残留物 (120 mg) は SiO₂ (10 g) のカラムクロマトに付し、ヘキサン: EtOAc = 8:1 溶出部より 61 (58 mg, 0.087 mmol) を無色の固体として得た。(収率 87%) mp 177.5~179°C (アセトン-Et₂O):

Anal. Calcd C₃₇H₅₀N₂O₉ · 1/2 H₂O: C, 66.15; H, 7.65; N, 4.17.

Found: C, 66.13; H, 7.68; N, 4.18. MS m/z (%): 666 (M⁺, 100), 321 (41), 320 (12), 279 (18), 278 (16), 234 (25), 204 (11), 55 (14), 43 (20). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$

cm⁻¹: 1705, 1675, 1645. UV λ_{max} nm (log ε): 274 (4.29), 300sh (4.10),

¹H-NMR (400 MHz) δ: 0.58-1.10 (4H, m), 1.26 (3H, d, J=6.2 Hz, CHCH₃),

1.29 (3H, d, J=6.2 Hz, CHCH₃), 1.23-1.33 (2H, m), 1.49-1.69 (5H, m),

2.11 (3H, s, C-CH₃), 2.29 (3H, s, C-CH₃), 2.99 (1H, dd, J=16.1, 5.5 Hz,

6-αH), 3.10 (3H, s, OCH₃), 3.23 (1H, d, J=16.1 Hz, 6-βH), 3.30 (1H,

brd, NCH), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.02 (3H, s, OCH₃), 4.16 (1H, m, NCH), 4.99 (1H, sep, $J=6.2$ Hz, CH(CH₃)₂), 5.09 (1H, d, $J=5.5$ Hz, 5-H), 6.18 (1H, s, C=CH), 6.74 (1H, s, 1-H), 7.53 (1H, s, Ar-H). ¹³C-NMR (Table 18)

1,5-Imino-3-benzazocine 69

59c (5.28g, 8mmol) のトリフルオロ酢酸 (CF₃CO₂H) 100ml 溶液に濃硫酸 (5ml) を加え*, その後室温にて24時間攪拌した。反応液は氷水 (200g) 中に入れ CH₂Cl₂ にて抽出, 希アンモニア水にて洗い, 無水 Na₂SO₄ 脱水, 溶媒留去。69 (4.70g, 定量的収率) を無色非晶形物質として得た。(次の反応にはこのまま使用した。) MS m/z (%): 574 (M⁺, 69), 559 (16), 543 (24), 393 (13), 235 (22), 234 (100), 219 (11), 204 (28), 91 (35). IR $\gamma_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3300-3250, 1660, 1625. UV λ_{max} nm (log ϵ): 274 (4.30), 300 (4.14). ¹H-NMR (400MHz) δ : 2.18 (3H, s, C-CH₃), 2.19 (3H, s, C-CH₃), 2.58 (1H, br, NH), 2.94 (3H, s, OCH₃), 3.07 (1H, dd, $J=18.9, 5.1$ Hz, 6- α H), 3.08 (3H, s, OCH₃), 3.38

*脱ベンジル化は起こらないのでアニソールの添加は必要としない。

(1H, d, $J=16.9\text{ Hz}$, 6-BH), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃),
 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.28 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$, 5-H),
 4.62 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$, NCH), 5.53 (1H, s, 1-H), 5.55 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$,
 NCH), 5.93 (1H, s, C=CH), 6.71 (1H, s, Ar-H), 6.72-6.75 (2H, m),
 7.03-7.07 (3H, m).

1,5-Imino-3-benzazocine-11-carboxylic acid ester 59 の再生

一般的方法: 69 (63 mg, 0.11 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に, NEt₃ (28 μ l), DMAP (24.5 mg) を加え, さらに氷冷下 ClCO₂R (4 当量) を加えてから, 室温として 1.5 時間攪拌した。反応液に CH₂Cl₂ (30 mL) を加え, 2N HCl 水溶液, 水で洗い, 無水 Na₂SO₄ 脱水, 溶媒留去。残留物は結晶化あるいはカラムクロマトにより精製し得た試料を標品と比較することにより同定した。

59a: R=Me, 収率 71%, 59d: R=sec-Bu, 収率 71%,
 59f: R=Br, 収率 79%

59d $\rightarrow$ 59a: 59d (384 mg, 0.57 mmol) の無水 MeOH (10 mL) 溶液に氷冷下 28% ナトリウムメチレート (NaOCH₃) 3.5 mL を加え, Ar 気流中 8 時間加

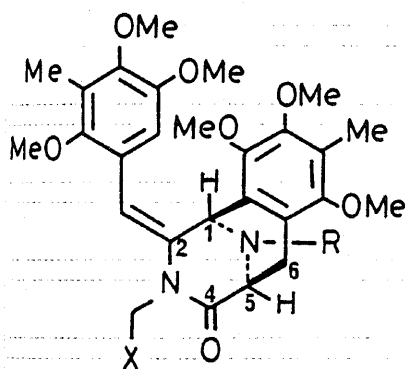
熱還流した。(栗原ら²⁰⁾の脱カルボメトキシ
 ル化の条件) 反応液に大量の水を加え, CHCl_3
 にて抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。
 59a (353mg, 0.56mmol) を無色板状晶として得た。
 (収率 98%.)

(E)-3-Phenylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethy-
lene)-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexa-
hydro-1,5-imino-3-benzazocine 70

69 (4.70g) のギ酸 (7.4ml) 溶液に, Ar 気流中
 外浴 $50\sim 60^\circ\text{C}$ にて 37% ホルムアルデヒド水溶液
 (6.4ml) を加え, 外浴 $70\sim 75^\circ\text{C}$ として 1 時間加熱
 攪拌した。反応液は水 (200ml) にあけ, CHCl_3
 抽出, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 乾燥,
 溶媒留去。残留する固体は $\text{EtOAc-Et}_2\text{O}$ より再
 結晶して 70 (4.54g, 7.72mmol) を無色板状晶と
 して得た。(59c から 96% の収率である。)

mp $162\sim 163.5^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 69.37; H,
 6.85; N, 4.76. Found: C, 69.16; H, 6.81; N, 4.67. MS m/z
 (%): 588 (M^+ , 42), 249 (24), 248 (100), 218 (15). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

1665, 1635. UV $\lambda_{\max}$ nm ($\log \epsilon$): 272 (4.21), 301 (4.07). ^1H -NMR (400 MHz) δ : 2.17 (3H, s, C-CH₃), 2.19 (3H, s, C-CH₃), 2.82 (3H, s, N-CH₃), 2.94 (3H, s, OCH₃), 2.95 (3H, s, OCH₃), 3.17 (1H, dd, $J=17.2, 6.2$ Hz, 6- α H), 3.30 (1H, dd, $J=17.2, 1.8$ Hz, 6- β H), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.86 (1H, dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 5-H), 4.61 (1H, d, $J=16.1$ Hz, NCH), 5.41 (1H, s, 1-H), 5.65 (1H, d, $J=16.1$ Hz, NCH), 6.18 (1H, s, C=CH), 6.70-6.72 (2H, m), 6.89 (1H, s, Ar-H), 7.03-7.05 (3H, m).



59c: R = CO₂CH(CH₃)₂,
X = Ph

61: R = CO₂CH(CH₃)₂,
X = cyclohexyl

59d: R = CO₂CH₂CH(CH₃)₂,
X = Ph

59f: R = CO₂CH₂Ph,
X = Ph

70: R = CH₃, X = Ph

Table 18 ^{13}C -NMR spectra of 1,5-benzazocine derivatives δ (CDCl₃)

Compound	59c	61	59d	59f	70
Ar-C	152.7 (s) 150.7 (s) 150.3 (s) 149.2 (s) 146.9 (s) 146.5 (s) 136.4 (s) 125.4 (s) 125.2 (s) 125.1 (s) 123.7 (s)	152.7 (s) 150.8 (s) 150.3 (s) 149.4 (s) 147.0 (s) 146.3 (s) 135.6 (s) 125.9 (s) 125.4 (s) 125.0 (s) 124.9 (s)	152.8 (s) 150.7 (s) 150.3 (s) 149.2 (s) 146.9 (s) 146.5 (s) 136.3 (s) 125.4 (s) 125.4 (s) 125.2 (s) 124.8 (s)	152.7 (s) 150.8 (s) 150.3 (s) 149.2 (s) 146.9 (s) 146.4 (s) 136.3 (s) 127.6 (s) 125.2 (s) 125.1 (s) 124.7 (s)	152.6 (s) 151.2 (s) 150.1 (s) 148.6 (s) 147.0 (s) 146.8 (s) 136.8 (s) 126.0 (s) 125.7 (s) 125.4 (s) 124.7 (s)
C-1'	110.3 (d)	110.7 (d)	110.2 (d)	110.1 (d)	109.8 (d)
C-2'	134.7 (s)	134.9 (d)	134.6 (s)	134.4 (s)	135.0 (s)
C-3'	128.4 (d)	128.4 (d)	128.4 (d)	128.3 (d)	128.4 (d)
C-4'	126.9 (d)	29.4 (t)	126.7 (d)	126.7 (d)	126.6 (d)
C-5'	126.7 (d)	26.2 (t)	126.1 (d)	126.1 (d)	126.3 (d)
C-6'	107.6 (d)	106.8 (d)	107.7 (d)	107.8 (d)	109.1 (d)
C-1	45.8 (d)	45.8 (d)	46.0 (d)	46.1 (d)	52.6 (d)
C-2	121.7 (s)	122.0 (s)	121.7 (s)	121.6 (s)	122.0 (s)
C-4	168.4 (s)	168.0 (s)	168.2 (s)	168.1 (s)	169.8 (s)
C-5	53.5 (d)	53.4 (d)	53.6 (d)	53.6 (d)	60.6 (d)
C-6	28.2 (t)	28.3 (t)	28.3 (t)	28.4 (t)	28.3 (t)
N ² -CH ₂	43.8 (t)	45.6 (t)	43.8 (t)	43.8 (t)	43.5 (t)
O-CH ₃	60.3 (q)	60.4 (q)	60.3 (q)	60.4 (q)	60.4 (q)
	60.1 (q)	60.3 (q)	60.2 (q)	60.1 (q)	60.0 (q)
	59.9 (q)	60.1 (q)	60.0 (q)	59.9 (q)	59.9 (q)
	59.6 (q)	60.0 (q)	59.6 (q)	59.6 (q)	59.6 (q)
	59.1 (q)	59.3 (q)	59.1 (q)	59.1 (q)	58.9 (q)
	56.6 (q)	56.5 (q)	56.6 (q)	56.6 (q)	56.2 (q)
Ar-CH ₃	9.3 (q)	9.6 (q)	9.3 (q)	9.3 (q)	9.3 (q)
	9.3 (q)	9.4 (q)	9.3 (q)	9.3 (q)	9.3 (q)
R	152.9 (s) 69.6 (d) 22.2 (q) 22.2 (q)	152.9 (s) 69.5 (d) 22.2 (q) 22.2 (q)	153.4 (s) 72.1 (t) 28.0 (d) 19.2 (q)	153.1 (s) 67.7 (t) 136.0 (s) 128.6 (d)	41.6 (q) 128.4 (d) 128.1 (d)

第四節 二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の基本骨格の合成

(E)-3-Phenylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl-ene)-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine 71

1) 70 の水素化アルミニウム^{脚注12)} (AlH_3) による還元:

70 (5.292g, 9.00 mmol) の無水 THF (200 ml) 溶液に, 外浴 0°C にて, AlH_3 の THF 0.5 N 溶液 (20 ml) を 30 分間で滴下したのち, 同温度でさらに 1 時間攪拌した。反応液に MeOH を発泡がおさまるまで加えたのち溶媒留去。残留物は CHCl_3 に溶かし, brine 洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。71 (4.80g, 8.36 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 93% : このまま次の反応に使用した。)

2) 70 の LiAlH_4 による還元:

70 (58.8 mg, 0.1 mmol) の無水 THF (4 ml) 溶液に, 水^{脚注12)} LiAlH_4 (6.86g) の無水 THF (300 ml) 溶液に室温攪拌下特級硫酸 (4.8 ml) を加え 1 時間攪拌ののち 12 時間放置後, 上澄みを使用。⁶⁵⁾

冷下 LiAlH_4 (15.2mg, 0.4mmol) を加えたのち, 室温として1時間攪拌した。反応液に無水 Na_2SO_4 (5g) を加えたのち, 水を滴下し試薬を分解, 析出物をろ去し, ろ液を留去。残留物は CHCl_3 に溶かし, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。粗生成物 (48mg) は SiO_2 (3g) のカラムクロマトに付し $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$ 溶出部より 7 (24.0mg, 0.042mmol) を得た。(収率 42%)

3) 59c の LiAlH_4 による還元:

59c (33.0mg, 0.05mmol) の無水 Et_2O (5ml) 溶液に氷冷下 LiAlH_4 (19mg) を加え, 2時間加熱還流した。前述と同様に後処理後の残留物 (21.2mg) は SiO_2 (2g) のカラムクロマトに付し, 7 (3.9mg, 0.0069mmol) を得た。(収率 14%)

7: MS m/z (%): 574 (M^+ , 63), 559 (7), 544 (40), 543 (100), 483 (11), 263 (13), 262 (17), 250 (40), 249 (26), 248 (98), 234 (8), 233 (9), 218 (21), 91 (14). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1635. UV $\lambda_{\text{max}} \text{nm} (\log \epsilon)$: 275 (4.14), 302 (4.14). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ : 2.15 (3H, s, C- CH_3), 2.21 (3H, s, C- CH_3), 2.61 (3H, s, NCH_3), 2.77 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$, 6- βH), 2.93 (3H, s, OCH_3), 2.96 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$, 4- αH), 3.07 (3H, s,

OCH_3), 3.19 (1H, dd, $J=18.1, 7.1\text{ Hz}$, 6- αH), 3.37 (1H, ddd, $J=7.1, 3.0, 0.5\text{ Hz}$, 5-H), 3.45 (1H, dd, $J=10.3, 3.0\text{ Hz}$, 4- βH), 3.56 (3H, s, OCH_3), 3.74 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$, N-CH), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.23 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$, NCH), 5.20 (1H, brs, 1-H), 5.54 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$), 6.84-6.86 (2H, m), 6.93 (1H, s, Ar-H), 7.07-7.09 (3H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 9.3 (q), 9.4 (q), 24.4 (t, C-6), 40.9 (q), 41.0 (t, NCH₂), 53.3 (d, C-1 or C-5), 53.9 (d, C-1 or C-5), 55.4 (t, C-4), 56.3 (q), 59.3 (q), 59.4 (q), 59.4 (q), 60.0 (q), 60.3 (q), 60.3 (q), 103.8 (d, $\text{C}=\text{CH}$), 111.0 (d), 123.0 (s, C-2), 124.6 (s), 124.6 (s), 124.6 (s), 126.6 (d), 126.7 (s), 127.0 (s), 127.1 (d), 128.1 (d), 139.0 (s), 145.9 (s), 146.5 (s), 148.3 (s), 149.5 (s), 150.7 (s), 151.5 (s).

70 のポランによる還元

70 (58.8 mg, 0.1 mmol) の無水 THF (4 mL) 溶液に、氷浴下ポランの THF 1M 溶液 (0.3 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に MeOH を加えたのち溶媒を留去。次に残留物 73 の MeOH (2 mL) 溶液にトリメチルアミン-N-オキッド (二水和物)⁶⁸⁾ 50 mg を加え 70 73

70	X	●
73	X	●
	X	●

室温にて 12 時間攪拌した。後処理後

CHCl₃:MeOH=19:1 / SiO₂

反応液から溶媒を留去後，残留物は CHCl_3 に溶かし水洗，無水 Na_2SO_4 乾燥，溶媒留去。70 を定量的に回収した。

2-(2,4,5-Trimethoxy-3-methylphenyl(methyl))-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-(1 α ,2 α ,5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine 72

71 (4.80g) の EtOH (30ml) 溶液に 20% Pd-C (2.0g, 川研ファインケミカル.K.K) を加え，内温 80°C ，4 気圧にて 24 時間激しく攪拌した。反応液から触媒をろ取後， CHCl_3 , EtOH にてよく洗い，ろ液を減圧にて濃縮後，残留物はベンゼンに溶かし，1N 塩酸水溶液にて抽出した。水層はアンモニア水でアルカリ性として CHCl_3 抽出，水洗，無水 Na_2SO_4 脱水，溶媒留去。残留物 (5.18g) は EtOAc-Et₂O から結晶化して 72 (4.02g, 8.28mmol) を無色針状晶として得た。(70 からの収率 92%)

mp $121\sim 122^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 64.26; H, 7.99; N, 5.55 . Found : C, 64.61; H, 8.38; N, 5.18 . High-resolution MS Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$: 486.2729 . Found : 486.2779 . MS

m/z (%) : 486 (M^+ , 6), 292 (19), 291 (100), 263 (13), 251 (13), 250 (80), 249 (19), 248 (85), 234 (11), 218 (14). (脚注 13) IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 2950, 2920, 2820, 1485, 1460, 1405, 1375, 1335, 1305, 1240, 1230, 1190, 1130, 1120, 1110, 1085, 1075, 1050, 1015, 995, 980, 970. UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$) : 224 (4.29), 281 (3.49). 1H -NMR (400 MHz) δ : 2.04 (1H, dd, $J=14.7, 11.2$ Hz, 2-CH), 2.15 (3H, s, C-CH₃), 2.24 (3H, s, C-CH₃), 2.36 (3H, s, NCH₃), 2.54 (1H, d, $J=18.1$ Hz, 6- β H), 2.91 (1H, dd, $J=12.2, 1.9$ Hz, 4- α H), 2.99 (1H, dd, $J=18.1, 8.1$ Hz, 6- α H), 3.00 (1H, ddd, $J=11.2, 2.4, 2.2$ Hz, 2-H), 3.06 (1H, m, 5-H), 3.18 (1H, dd, $J=12.2, 2.4$ Hz, 4- β H), 3.49 (1H, dd, $J=14.7, 2.4$ Hz, 2-CH), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.65 (1H, m, NH), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.10 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 0.5 Hz, 1-H), 6.62 (1H, s, Ar-H). ^{13}C -NMR δ : 9.4 (q), 9.6 (q), 21.9 (t), 32.5 (t, C²-CH₂), 41.7 (q), 51.9 (d, C-5), 53.8 (t, C-4), 55.8 (q),

脚注 13 : 化合物

の各フラグメント

イオンの分

析結果を示す。

(p 32 参照)

	Calcd.	Found
$C_{16}H_{23}N_2O_3$	291.1708	291.1708
$C_{15}H_{20}NO_3$	262.1443	262.1443
$C_{14}H_{18}NO_3$	248.1286	248.1291
$C_{13}H_{16}NO_3$	234.1130	234.1138
$C_{12}H_{12}NO_3$	218.0817	218.0820

High-resolution MS spectrum of 72

58.1 (d, C-1), 59.6 (s), 60.0 (s), 60.1 (s), 60.2 (s), 60.3 (s),
60.4 (d, C-2), 110.2 (d), 123.2 (s), 123.5 (s), 124.5 (s), 125.1 (s),
127.4 (s), 145.9 (s), 147.6 (s), 149.0 (s), 149.4 (s), 150.9 (s), 151.3 (s).

2-(2,4,5-Trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-7,9,10-trimethoxy-
8,11-dimethyl-3-phthalimidoacetyl-(1 α ,2 α ,5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-
1,5-imino-3-benzazocine 76a

72 (48.6 mg, 0.1 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (4 ml) 溶液に,
 NEt_3 (42 μl) を加えさらに氷冷下 phthalimidoacetyl chloride
(44.7 mg, 0.2 mmol: 脚注 14) の無水 CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液を 25
分間で滴下したのち, 同温度で 30 分間攪拌し
た。反応液に水 (5 ml) を加えたのち, CH_2Cl_2 抽
出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留
物 (100 mg) は SiO_2 (4 g) のカラムクロマトに付し,
 CH_2Cl_2 : MeOH = 100:1 ~ 50:1 溶出部を EtOAc - Et_2O より結
晶化して 76a (60.1 mg, 0.0893 mmol) を無色針状晶と
して得た。(収率 89.3%) mp 218~219°C. Anal.

Calcd. $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 65.96; H, 6.43; N, 6.24. Found: C, 65.78;
H, 6.38; N, 6.14. MS m/z (%): 673 (M^+ , 1), 478 (5), 261 (5), 248
(100), 218 (7). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1770, 1715, 1655. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$

(log ϵ): 220 (4.87), 242_{sh} (3.94), 282 (3.70), 302_{sh} (3.25). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ : 2.22 (3H, s, C-CH₃), 2.24 (3H, s, C-CH₃), 2.45 (3H, s, N-CH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃)

Ethyl-3-[2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)methyl]-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-(1 α ,2 α ,5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine] oxamate 76b

72 (48.6 mg, 0.1 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (4 ml) 溶液に NEt_3 (42 μl) を加え、さらに氷冷下 ethyl oxalyl chloride (22.3 μl : Aldrich 製) を加えたのち、同温度にて 1 時間攪拌した。常法処理後の残留物 (60.6 mg)

脚注 14: Phthalimidoacetyl chloride ³⁵⁾: N-フタロイルグリシン (10.4 g, 50 mM) の無水トルエン (100 ml) 溶液に五塩化リン (10.4 g) を加え外浴 60°C にて 2 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物にベンゼン (60 ml) を加え自然ろ過後、ろ液を約 30 ml まで濃縮し Et_2O (20 ml) を加え放置。無色針状晶 (8.25 g, 36.9 mM) が得られた。(収率 74 %) mp $82\sim 83^\circ\text{C}$ (lit. ³⁵⁾ $83\sim 85^\circ\text{C}$)

は SiO_2 (3g) のカラムクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$ 溶出部を $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化して **76b** (43.6mg, 0.0744mmol) を無色針状晶として得た。(収率 74.4%) mp $130 \sim 132^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 63.46; H, 7.22; N, 4.78. Found: C, 63.27, H, 7.41, N, 4.75. MS m/z (%): 586 (M^+ , 4), 485 (14), 248 (100), 218 (7). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1665. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 224 (4.38), 280 (3.59). (**76b** の 400MHz ^1H -NMR スペクトルはアミドの回転異性体の混合物のピークを与え解析は困難である。)

3-Formyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-(1 α ,2 α ,5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine **76c**

72 (126mg, 0.26mmol) のトルエン (20ml) 溶液にギ酸 (0.34ml) を加え、その後 15 時間共沸還流した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物は CHCl_3 に溶かし、5% NaHCO_3 水溶液洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留物 (150mg) は SiO_2 (6g) のカラムクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1 \sim 50:1$ 溶出部を

EtOAc-Et₂Oより結晶化して76°C (75.3 mg, 0.147 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 57%) mp 130.5~132°C, Anal. Calcd C₂₈H₃₈N₂O₇ · 1/2 H₂O: C, 64.23; H, 7.51; N, 5.35. Found: C, 64.40; H, 7.46; N, 5.32. MS m/z (%): 514 (M⁺, 5), 248 (100). IR $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1750, 1740, UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ε): 224 (4.35), 282 (3.57). ¹H-NMR (400 MHz) δ: 2.13 (3H, s, C-CH₃), 2.21 (3H, s, C-CH₃), 2.35 (3H, s, N-CH₃), 2.55 (1H, d, J=18.3 Hz, 6-βH), 2.89 (1H, dd, J=16.4, 12.2 Hz, 2-CH), 2.94 (1H, dd, J=10.5, 1.0 Hz, 4-αH), 2.96 (1H, dd, J=18.3, 7.8 Hz, 6-αH), 3.08 (1H, dd, J=16.4, 3.4 Hz, 2-CH), 3.16 (1H, m, 5-H), 3.54 (3H, s, OCH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.12 (1H, brs, 1-H), 4.30 (1H, brd, 2-H), 4.57 (1H, dd, J=10.5, 1.0 Hz, 4-βH), 6.65 (1H, s, Ar-H), 7.60 (1H, s, CHO). (本品はアミド回転異性体の約4:1混合物であるため, 主要性体のピークをここには帰属した。)

N-Benzyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)ethanamine 80

2,4,5-Trimethoxy-3-methyl-β-nitrostyrene:

25 (10.5 g, 50 mmol) のニトロメタン (100 mL) 溶液

に酢酸ナトリウム (850mg, 11mmol) を加え Ar 気流中 3 時間加熱攪拌した。反応液は水 (300mL) にあけ、ベンゼン (3 × 200mL) 抽出、水洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留する淡黄色固体を MeOH から再結晶し生成物 (8.61g, 34mmol) を淡黄色針状晶として得た。(収率 68%) mp $121\sim 123^\circ\text{C}$ (lit.^{7c}) $121\sim 123^\circ\text{C}$)

2-(2,4,5-Trimethoxy-3-methylphenyl)ethanamine: LiAlH_4 (3.0g, 79mmol) の無水 THF (50mL) 懸濁液に β -ニトロスチレン (7.59g, 30mmol) の無水 THF (100mL) 溶液を 1 時間かけて滴下したのち 4 時間攪拌した。反応液に無水 Na_2SO_4 (10g) を加えたのち、氷冷下水を滴下、析出した無機物をろ去後、ろ液を濃縮。残留物はベンゼンに溶かし、1N塩酸水溶液にて抽出、水層はアンモニア水でアルカリ性として CHCl_3 抽出、水洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留する油状物は減圧蒸留して生成物 (4.40g, 19.6mmol) を淡黄色油状物として得た。(収率 65.2%) bp $142\sim 144^\circ\text{C}$ (2mmHg)

N-Benzyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenyl)ethanamine 80: アミ

ソ (1.8g, 8 mmol) のベンゼン (50 mL) 溶液にベンズ
 アルデヒド (0.82 mL, 8.07 mmol) を加え, 1.5 時間
 煮沸還流した。反応液は無水 Na_2SO_4 脱水, 溶
 媒留去。残留するシッフ塩基 (2.94g) の EtOH (50 mL)
 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4)
 300 mg (7.9 mmol) を加え, 室温にて 30 分間攪拌し
 た。反応液に発沉がおさまるまで酢酸を加え
 たのち, 水 (100 mL) を加えて CHCl_3 (3 x 100 mL) 抽出,
 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒
 留去。残留する油状物を減圧蒸留して 80 (1.9g,
 6.06 mmol) を無色油状物として得た。(収率 76
 %) bp 195-197°C (2 mmHg), $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.28
 (1H, s, NH), 2.12 (3H, s, C-CH₃), 2.70 (4H, brs, 2 x CH₂), 3.58 (3H, s,
 OCH₃), 3.70 (8H, s, 2 x OCH₃, NCH₂), 6.44 (1H, s), 7.15 (5H, m).

2-Benzyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquino-
line 82

80 (472.5 mg, 1.5 mmol) と無水炭酸カリウム (K_2CO_3),
 828 mg (6 mmol) および EtOH (0.26 mL) を室温にて 10 分
 間攪拌した。次にパラホルムアルデヒド (60 mg,

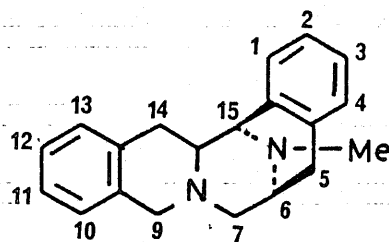
2 mmol) を加え, 室温にて 20 時間攪拌した。反応液から無機物をセライトろ過, EtOH でよく洗いの液を留去。N,O-アセタール **81**^{*} を無色油状物として得た。次に **81** の $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3 mL) 溶液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は CHCl_3 に溶かし, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (522 mg) は SiO_2 (15 g) のカララクロマトに付し CH_2Cl_2 溶出部より **82** (390 mg, 1.19 mmol) を得た。(収率 80 %) bp 128~132 °C (1 mmHg), MS m/z (%): 327 (M^+ , 74), 326 (100), 296 (85), 208 (63), 193 (63), 165 (12), 91 (75). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2980, 2930, 2820, 2790, 2750, 1460, 1410, 1365, 1345, 1330, 1250, 1110, 1080, 1065, 1025, 965. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 2.12 (3H, s, C- CH_3), 2.65 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 3.50 (2H, s, 1- H_2), 3.59 (5H, s, NCH_2 , OCH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 7.23 (5H, m).

* **81**: $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ^{CCl_4} : 1.13 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2.1 (3H, s, C- CH_3), 2.75 (4H, br s, $2 \times \text{CH}_2$), 3.30 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.62 (3H, s, OCH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.78 (2H, s, 1- H_2), 4.08 (2H, s, NCH_2), 6.38 (1H, s, Ar-H), 7.15 (5H, s).

1, 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethoxy-(6 α , 14 α , 15 α)-
6, 7, 9, 14, 14a, 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isoquinolo[3, 2-b][3]benz-
azocine 83 (脚注 15)

72 (48.6 mg, 0.1 mmol) の EtOH (0.58 mL) 溶液に無水炭酸カリウム (220.8 mg, 1.6 mmol) を加え室温にて 10 分間攪拌した。次にパラホルムアルデヒド (24 mg, 0.8 mmol) を加え 24 時間攪拌した。反応液からセライトを用いて無機物をろ去, EtOH によく洗い, ろ液を留去。残留物 (72.4 mg) は次に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 mL) に溶かし室温にて 1 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は CHCl_3 に溶かし, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (52.7 mg) は SiO_2 (3 g) のカラムクロマトに付し $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=100:1$ 溶出部を EtOAc-Et₂O より結晶化して 83 (40.2 mg, 0.081 mmol)

脚注 15: 二重分子イソキノリンキノン系抗生物質の基本骨格の位置番号を右に示す。以後



NMR スペクトルの帰属はこの番号を使用した。

と無水板状晶と1つ得た。(収率81%) mp
 158.5~160°C, Anal. Calcd $C_{28}H_{38}N_2O_6$: C, 67.44; H, 7.68;
 N, 5.62. Found: C, 67.14; H, 7.86; N, 5.54. MS m/z (%): 498 (M⁺,
 18), 263 (18), 248 (100), 234 (10), 218 (11). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2930,
 1465, 1405, 1115, 1070. UV λ_{max} nm (log ϵ): 224 (4.33), 272 (2.83),
 278 (2.90). ¹H-NMR (400 MHz) δ : 2.12 (3H, s, C-CH₃), 2.16 (3H,
 s, C-CH₃), 2.24 (1H, dd, $J=12.2, 11.5$ Hz, 14-βH), 2.32 (3H, s, N-CH₃),
 2.61 (1H, d, $J=18.3$ Hz, 5-βH), 2.72 (1H, ddd, $J=12.2, 3.4, 2.0$ Hz, 14-αH),
 3.01 (1H, dd, $J=12.2, 3.4$ Hz, 14-αH), 3.05 (2H, d, $J=2.0$ Hz, 7-H₂),
 3.06 (1H, dd, $J=18.3, 7.9$ Hz, 5-αH), 3.12 (1H, d, $J=15.6$ Hz, 9-αH),
 3.25 (1H, m, 6-H), 3.58 (3H, s, OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.73
 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.95
 (1H, d, $J=15.6$ Hz, 9-βH), 4.08 (1H, dd, $J=2.2, 0.5$ Hz, 15-H). ¹³C-NMR δ :
 9.1 (q), 9.3 (q), 22.5 (t), 26.8 (t), 41.3 (q), 52.5 (d), 53.3 (t), 57.0
 (d), 59.4 (q), 59.4 (q), 59.5 (q), 59.8 (q), 60.0 (q), 60.1 (q), 60.6 (d),
 63.4 (t), 122.6 (s), 123.4 (s), 123.5 (s), 124.3 (s), 124.4 (s), 125.5 (s),
 145.1 (s), 147.9 (s), 149.1 (s), 149.1 (s), 151.5 (s), 152.0 (s)

第五節 9位側鎖の導入

Ethyl 2-Benzyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoguinoline-1-carboxylate 84

80 (215mg, 0.683mmol) の EtOH (5ml) 溶液に無水 K_2CO_3 (2.83g, 20.5mmol) を加え、室温として30分間攪拌した。次にグリオキサール酸エチル (1.39g, 10.7mmol; 脚注16) の EtOH (5ml) 溶液を滴下後、24時間攪拌した。無機物をろ去し、ろ液を留去。残留物に CF_3CO_2H (1ml) を加え室温にて1時間攪拌した。反応液は減圧にて留去後、残留物は $CHCl_3$ に溶かし、5% $NaHCO_3$ 水溶液洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留物 (218mg) は SiO_2 (6g) のカラムクロマトに付し CH_2Cl_2 溶出部より、84 (201.3mg, 0.505mmol) を無色油状物質として得た。(収率 74%) MS m/z (%) 326 (M^+ -73, 100), 296 (6), 91 (35). IR $\overset{CHCl_3}{\underset{max}{\curvearrowright}}$ cm^{-1} : 1715. 1H -NMR (60MHz) δ : 1.24 (3H, t, $T=7Hz$, CH_2CH_3), 2.15 (3H, s, $C-CH_3$), 2.48-3.20 (4H, m), 3.58 (1H, d, $T=14Hz$, NCH), 3.58 (3H, s, OCH_3), 3.67 (6H, s, OCH_3), 3.90 (1H, d, $T=14Hz$, NCH), 4.12 (2H, q, $T=7Hz$, CH_2CH_3), 4.53 (1H, s, $I-H$), 7.00-7.45 (5H, m).

2-Benzyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoguino-
line-1-methanol 85

84 (1.043g, 2.6/mmol) の無水 THF (50ml) 溶液に氷冷下 LiAlH_4 (500mg, 13.2 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液に無水 Na_2SO_4 (10g) を加えたのち、水を滴下し試薬を分解後、無機物をろ去、 CHCl_3 でよく洗い、ろ液を留去。残留物はベンゼンに溶かし 1N 塩酸水溶液にて抽出、水層は希アンモニア水でアルカリ性として CHCl_3 抽出、水洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留物 (1.038g) は SiO_2 (30g) のカラムクロマトに付し、ベンゼン:EtOAc = 3:1~2:1 溶出部より 85 (672mg, 1.88 mmol) を無色油状物として得た。(収率 72%)。MS m/z (%): 339 (M^+ -18, 13), 326 (100), 296 (10), 91 (55)。IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Neat}}$ cm^{-1} 3340. UV λ_{max} nm: 280, 292. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ : 2.20 (3H, s, C- CH_3), 2.55 (1H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 2.86 (1H, s, OH), 3.15 (1H, m), 3.47 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$, CHOH), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.74 (1H, dd, $J=9.9, 4.8\text{Hz}$, CHOH), 3.76 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$, NCH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.81 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$, NCH), 3.98 (1H, dd, $J=9.9, 4.8\text{Hz}$, 1-H), 7.28-7.35 (5H, m).

5, 7, 8-Trimethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol 86^{7f)}

85 (71.4 mg, 0.2 mmol) の EtOH (2 ml) 溶液に 10% Pd-C (50 mg) および酢酸 (0.2 ml) を加え常温, 常圧にて 30 時間加水素分解した。反応液から触媒をろ去, EtOH (100 ml) でよく洗い, ろ液を留去。残留物は CHCl_3 に溶かし 5% NaHCO_3 水溶液にて洗, 1 から無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (58 mg) は SiO_2 の μTLC (溶媒: アセトン: CHCl_3 = 4:5) に付し精製後, EtOAc-Et₂O より結晶化して 86 (28 mg, 0.105 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 52%) mp 118~119°C (lit.^{7f)} 120~121°C) 本品は標品との混融試験, IR および NMR スペクトルの比較, TLC の挙動の一致により同定した。

Ethyl 1, 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6 α , 9 β , 14 α , 15 α)-6, 7, 9, 14, 14a, 15-Hexahydro-6, 15-imino-5H-isoquinoline-[3, 2-b][3]benzazocine-9-carboxylate 87 β

72 (48.6 mg, 0.1 mmol) の EtOH (4 ml) 溶液に無水炭酸

カリウム (276 mg, 2 mmol) を加え室温にて 20 時間攪拌した。前述 (p138) の後処理後の残留物 (72 mg) に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1 mL) を加え室温と 17 時間攪拌した。常法処理後の残留物 (38.1 mg) は SiO_2 (5 g) のカラムクロマトに付し $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=100:1$ 溶出部は $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化して 87B (4.4 mg, 0.0017 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 8%) なお, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$ 溶出部より 72 (18.0 mg, 37%) を回収した。87B: mp 209~211°C. Anal. Calcd $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 65.24; H, 7.42; N, 4.91. Found: C, 65.12; H, 7.54; N, 4.87. MS m/z (%): 570 (M^+ , 6), 499 (6), 498 (32), 497 (100), 263 (9), 249 (29), 248 (41). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1715. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 230 (4.12), 272 sh (3.06), 280 (3.16). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ : 1.27 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2.12 (3H, s, $\text{C}-\text{CH}_3$), 2.15 (3H, s, $\text{C}-\text{CH}_3$), 2.28 (3H, s, NCH_3), 2.28 (1H, dd, $J=17.1, 11.0\text{ Hz}$, 14- βH), 2.52 (1H, d, $J=18.3\text{ Hz}$, 5- βH), 2.91 (1H, dd, $J=10.7, 2.7\text{ Hz}$, 7- αH), 3.01 (1H, dd, $J=10.7, 2.4\text{ Hz}$, 7- βH), 3.02 (1H, dd, $J=18.3, 8.5\text{ Hz}$, 5- αH), 3.03 (1H, dd, $J=17.1, 4.6\text{ Hz}$, 14- αH), 3.22 (1H, brd, 6-H), 3.60 (1H, ddd, $J=11.0, 4.6, 3.4\text{ Hz}$, 14- βH), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.09 (1H, dd, $J=3.4, 0.5\text{ Hz}$, 15-H), 4.18 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 4.56

(^1H , 5 , $^9\text{-H}$), ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果は Table 19 に示した。

Butyl 1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-(6 α ,9 β ,14 α ,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isoguino-[3,2-b][3]-benzazocine-9-carboxylate 88 β

72 (1.944g, 4mmol) のブタノール (BuOH) 30ml 溶液に無水炭酸カリウム (5.22g, 37.8mmol) を加え室温にて30分間攪拌した。次にグリオキサール酸ブチル (5.20g, 40ml; 脚注16) の BuOH (20ml) 溶液を滴下しその後24時間攪拌した。反応液から無機物をろ去, CHCl_3 にてよく洗い, ろ液を減圧にて濃縮し, 残留液 (BuOH は残存する) に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (50ml) を加えたのち室温にて1時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, CHCl_3 を加え, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。褐色油状残留物 (6.85g) は SiO_2 (160g) のカラムクロマトに付しベンゼン: EtOAc = 1:2 ~ EtOAc 溶出部より 88 β (1.677g, 2.80mmol) を無色非晶形物質として得た。これは EtOAc-Et₂O より結晶化し無色板状晶が得られた。mp 111~112 $^{\circ}\text{C}$ 。

Anal. Calcd $C_{33}H_{46}N_2O_8 \cdot \frac{1}{5}H_2O$: C, 65.80; H, 7.76; N, 4.65.
 Found : C, 65.84; H, 7.88; N, 4.59. MS m/z (%): 598 (M^+ , 3), 498 (32), 497 (100), 262 (8). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1720. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 226sh (4.31), 272 (3.26), 279 (3.32). 1H -NMR (400MHz) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3Hz$, CH_2CH_3), 1.32 (2H, m, $J=7.3Hz$, $CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (2H, m, $J=7.3Hz$, $CH_2CH_2CH_3$), 2.12 (3H, s, C- CH_3), 2.15 (3H, s, C- CH_3), 2.27 (3H, s, NCH_3), 2.29 (1H, dd, $J=17.6, 10.7Hz$, 14- βH), 2.52 (1H, d, $J=17.6Hz$, 5- βH), 2.89 (1H, dd, $J=9.5, 2.7Hz$, 7- αH), 3.00 (1H, dd, $J=9.5, 1.2Hz$, 7- βH), 3.01 (1H, dd, $J=17.6, 9.5Hz$, 5- αH), 3.05 (1H, dd, $J=17.6, 4.6Hz$, 14- αH), 3.21 (1H, m, 6- H), 3.57 (1H, ddd, $J=10.7, 4.6, 1.2Hz$, 14a- H), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.05 (1H, m, OCH), 4.09 (1H, dd, $J=1.2, 0.5Hz$, 15- H), 4.15 (1H, m, OCH), 4.56 (1H, s, 9- H). ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果: Table 19.

脚注 16: グリオキサール酸エステル の 合成 ^{40a)}

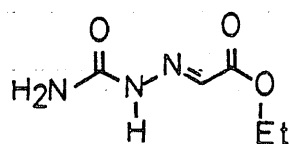
L-(+)-酒石酸ジエチル (20.6g, 0.1mol) の無水 Et_2O (180ml) 溶液に氷冷下 30 分かけて過ヨウ素酸・二水和物 (22.8g, 0.1mol) を加え、室温とし 120 時間攪拌した。上澄み液をデカントして取り出し、モレキュラーシーブス (4A $\frac{1}{8}$) にて脱水、溶媒留去。油状残留物に五酸化リン (

約1g)を加えてから Vigreux 管 (20cm) を用いて減圧蒸留しグリオキサール酸ブチル (12.12g, 0.119mmol) を無色油状物として得た。bp 46~52°C (24mmHg) (lit.^{40a)} bp, 129~130°C).: 本品は ¹H-NMR (60MHz) δ^{CCl_4} において 9.33 にアルデヒドのプロトンの吸収が観測されるが、5.00~6.00 付近に幅広い吸収も現われる事から、ポリマーとモノマーの混合物であると思われた。そこでセミカルバゾンを経由して合成した。mp 220~222°C (EtOH): Anal. Calcd $C_5H_9N_3O_3 \cdot \frac{1}{10} H_2O$: C, 37.31; H, 5.76; N, 26.11. Found: C, 36.92; H, 5.78; N, 26.38. MS m/z (%):

159 (M^+ , 0.3), 116 (28), 115 (45), 86 (86), 44 (52),

43 (100), 29 (38). IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3430,

3310, 3230, 1710, 1655, 1620.



また、L-(+)-酒石酸ジブチル (26.2g, 0.2mol) を用いて同様に酸化的開裂反応に付したところ、グリオキサール酸ブチル (15.5g, 0.119mmol) が無色油状物として得られた。bp 57~61°C (18mmHg) (lit.^{40b} bp 65~70°C (20mmHg)): 本品もモノマーだけで存在していない。cf δ^{CCl_4} 9.30 (1H, s, CHO).

88β のエステル交換反応

88β (281mg, 0.47mmol) の MeOH (20ml) 溶液に濃硫酸 (1ml) を加え Ar 気流中外浴 80°C にて 4 日間加熱攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物は CHCl₃ に溶かし 5% NaHCO₃ 水溶液洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。残留物 (336mg) は SiO₂ (15g) のカラムクロマトに付し ヘキサン:EtOAc = 1:2 ~ EtOAc 溶出部を EtOAc より結晶化してメチルエステル 89β (204mg, 0.367mmol) を無色板状晶として得た。(収率 78%) なお、ヘキサン:EtOAc = 1:1 溶出部より 88β (10.8mg, 3.8%) を回収した。

89β: mp 192-194°C: Anal. Calcd C₃₀H₄₀N₂O₈: C, 64.73; H, 7.24; N, 5.03. Found: C, 64.50; H, 7.36; N, 4.92. MS *m/z* (%): 556 (M⁺, 7), 498 (16), 497 (51), 263 (13), 249 (44), 248 (100), 233 (11), 218 (11). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1725. UV $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 228 (4.27), 272sh (3.27), 280 (3.34). ¹H-NMR (400MHz) δ : 2.05 (3H, s, C-CH₃), 2.08 (3H, s, C-CH₃), 2.21 (1H, dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 14-βH), 2.21 (3H, s, NCH₃), 2.46 (1H, d, *J* = 18.1 Hz, 5-βH), 2.79 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.4 Hz, 6-αH), 2.93 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 6-βH), 2.94 (1H, dd, *J* = 18.1, 7.8 Hz, 5-αH), 2.97 (1H, dd, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 14-αH), 3.16 (1H, m, 6-H), 3.52 (1H, ddd, *J* = 10.1,

4.2, 3.4 Hz, 14 α -H), 3.54 (3H, s, OCH₃), 3.62 (6H, s, 2 $\times$ OCH₃), 3.63 (3H, s, OCH₃), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.04 (1H, dd, $J=3.4, 0.5$ Hz, 15-H), 4.52 (1H, s, 9-H). ¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 19 に示した。

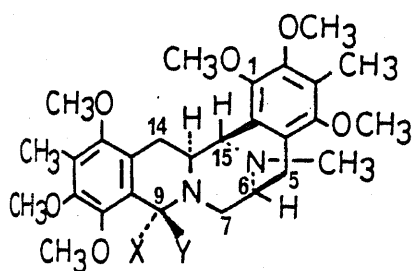
同様にして, 88 β (287 mg, 0.48 mmol) の EtOH (20 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え外浴 80°C にて4日間加熱攪拌すると, イチルエステル 87 β (196.3 mg, 0.344 mmol) が無色板状晶として得られ, 先の標品と IR および NMR スペクトル, TLC の挙動が一致した事から同定した。(収率 72%) なお, 88 β (5.1 mg, 2%) を回収した。

88 β の 9 位の異性化: Butyl 1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-(6 α ,9 α ,14 α ,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isoquino[3,2-b][3]-benzazocine-9-carboxylate 88 α の生成:

88 β (598 mg, 1 mmol) の 5% 酢酸水溶液 (50 ml) に酢酸第二水銀 (3.187 g, 10 mmol) を加え, Ar 気流中外浴 90°C にて2時間攪拌した。さらに同温度にて硫化水素ガスを1時間導入の後, 析出物

はセライトを用いてろ去, EtOH (100ml) にてよく洗ったのち, ろ液は NaHCO_3 (粉末) を加えて $\text{pH} = 6 \sim 7$ としてから, NaBH_4 (815mg, 21.5 mmol) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物に 2N HCl 水溶液を加えベンゼンにて抽出^{*}, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (607mg) は SiO_2 (20g) のカラのクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1 - 40:1$ 溶出部を EtOAc-Et₂O より結晶化して 88 α (422mg, 0.706 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 70.6%) さらに $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 200:1$ 溶出部 (72mg) は *p*-TLC (溶媒; アセトン: $\text{CHCl}_3 = 4:5$) に付し 88 β (33.6mg, 5.6%) を回収した。なお, 水層^{*}は希アモニニア水にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (94mg) は SiO_2 (8g) のカラのクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1 - 60:1$ 溶出部を EtOAc-Et₂O より結晶化して 83 (65.4mg, 0.131 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 13.1%) 88 β および 83 は標品との混融試験, 各種スペクトルデータの比較から同定

1. $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$: mp $174-176^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 64.26; H, 7.85; N, 4.54. Found: C, 64.37; H, 7.49; N, 4.65. MS m/z (%): 598 (M⁺, 5), 497 (56), 263 (100), 250 (9), 249 (35), 248 (100), 233 (8), 218 (9). High-resolution MS: Calcd $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$: 598.3254. Found: 598.3217. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1720. UV $\lambda_{\text{max}} \text{nm}$ ($\log \epsilon$): 226 (4.32), 272 (3.51), 279 (3.36). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ : 0.83 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.25 (2H, m, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (2H, m, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.08 (1H, dd, $J=15.9, 11.7\text{Hz}$,



87 β : X = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

Y = H

88 β : X = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

Y = H

89 β : X = CO_2CH_3 , Y = H

88 α : X = H,

Y = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Table 19 $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of the pentacyclic esters **5** (CDCl_3)

Compound	88 β	87 β	89 β	88 α
Ar-C	151.8 (s) 151.3 (s) 148.9 (s) 148.6 (s) 147.9 (s) 145.5 (s) 124.6 (s) 124.5 (s) 124.2 (s) 124.0 (s) 123.7 (s) 123.4 (s)	151.7 (s) 151.3 (s) 149.0 (s) 148.5 (s) 147.9 (s) 145.5 (s) 124.5 (s) 124.3 (s) 124.1 (s) 124.1 (s) 123.6 (s) 123.4 (s)	151.8 (s) 151.3 (s) 149.0 (s) 148.6 (s) 147.9 (s) 145.6 (s) 124.4 (s) 124.3 (s) 124.3 (s) 124.0 (s) 123.6 (s) 123.3 (s)	151.2 (s) 151.2 (s) 148.9 (s) 148.8 (s) 147.6 (s) 145.7 (s) 124.7 (s) 124.7 (s) 124.6 (s) 124.6 (s) 123.7 (s) 123.2 (s)
C-5	22.3 (t)	22.3 (t)	22.3 (t)	22.5 (t)
C-6	52.4 (d)	52.4 (d)	52.3 (d)	52.7 (d)
C-7	59.0 (t)	58.8 (t)	58.9 (t)	61.5 (t)
C-9	62.2 (d)	62.1 (d)	62.1 (d)	64.7 (d)
C-14	25.7 (t)	25.6 (t)	25.6 (t)	26.3 (t)
C-14a	53.9 (d)	53.8 (d)	53.8 (d)	59.6 (d)
C-15	57.2 (d)	57.2 (d)	57.2 (d)	57.5 (d)
N-CH ₃	41.8 (q)	41.8 (q)	41.7 (q)	41.4 (q)
O-CH ₃	60.1 (q) 59.8 (q) 59.8 (q) 59.7 (q) 59.5 (q) 59.4 (q)	60.1 (q) 59.8 (q) 59.6 (q) 59.5 (q) 59.4 (q)	60.1 (q) 59.9 (q) 59.8 (q) 59.7 (q) 59.5 (q) 59.4 (q)	60.2 (q) 59.9 (q) 59.9 (q) 59.8 (q) 59.6 (q) 59.5 (q)
Ar-CH ₃	9.4 (q) 9.1 (q)	9.3 (q) 9.2 (q)	9.3 (q) 9.2 (q)	9.2 (q) 9.2 (q)
CO ₂ R	171.6 (s)	171.5 (s)	172.0 (s)	172.4 (s)
CO ₂ R	64.1 (t) 30.7 (t) 19.2 (t) 13.6 (q)	60.3 (t) 14.4 (q)	51.4 (q)	64.4 (t) 30.5 (t) 19.7 (t) 13.6 (q)

14- β H), 2.15 (3H, s, C-CH₃), 2.17 (3H, s, C-CH₃), 2.30 (3H, s, NCH₃), 2.45 (1H, d, $J=17.8$ Hz, 5- β H), 2.84 (1H, ddd, $J=11.7, 2.7, 2.7$ Hz, 14 α -H), 2.90 (1H, dd, $J=10.7, 2.4$ Hz, 7- α H), 2.99 (1H, dd, $J=17.8, 7.6$ Hz, 5- α H), 3.05 (1H, dd, $J=15.9, 2.7$ Hz, 14- α H), 3.19 (1H, m, 6-H), 3.23 (1H, dd, $J=10.7, 2.4$ Hz, 7- β H), 3.61 (3H, s, OCH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.71 (6H, s, 2 $\times$ OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.98 (2H, m, OCH₂), 4.08 (1H, dd, $J=2.4, 0.5$ Hz, 15-H), 4.09 (1H, s, 9-H). ¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 19 に示した。

1, 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6 α , 9 α , 14 α , 15 α)-6, 7, 9, 14, 14a, 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isoguinol[3,2-b]-[3]benzazocine-9-methanol 91 α

88 α (854.4 mg, 1.43 mmol) の無水 THF (50 ml) 溶液に氷冷下 LiAlH₄ (325 mg, 8.58 mmol) を加え, その後2時間加熱還流した。反応液に無水 Na₂SO₄ を加えたのち, 水を滴下, 析出した無機物をろ去, ろ液は減圧にて濃縮後, 残留物は CHCl₃ に溶かし, 水洗, 無水 Na₂SO₄ 脱水, 溶媒留去。残留物 (769 mg) は SiO₂ (40 g) のカラムクロマトに付し, CH₂Cl₂:MeOH=100:1~50:1 溶出部を Et₂O より

結晶化して 91α (579.5 mg, 1.098 mmol) を無色板状晶
として得た。(収率 77%) mp 152.5~154°C. Anal.

Calcd $C_{29}H_{40}N_2O_7$: C, 65.89; H, 7.63; N, 5.30. Found: C,
65.76; H, 7.84; N, 5.19. MS m/z (%): 528 (M^+ , 0.5), 510 (2), 497
(100), 263 (6), 248 (56), 234 (7), 233 (7), 218 (11). High-resolution MS:
Calcd $C_{29}H_{40}N_2O_7$: 528.2835. Found: 528.2806. IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$:
3420. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 226sh (4.34), 272 (3.20), 278 (3.25). 1H -
NMR (400 MHz) δ : 1.82 (1H, dd, $J=15.7, 11.8$ Hz, 14- βH), 2.14 (3H, s,
C- CH_3), 2.19 (3H, s, C- CH_3), 2.36 (3H, s, N- CH_3), 2.55 (1H, d, $J=18.3$ Hz,
5- βH), 2.68 (1H, m, OH), 2.95 (1H, ddd, $J=11.8, 2.7, 2.2$ Hz, 14 α -H),
3.03~3.04 (3H, m, 7-H₂, 5- αH), 3.08 (1H, dd, $J=15.7, 2.7$ Hz, 14-
 αH), 3.21 (1H, m, 6-H), 3.34 (1H, dd, $J=10.0, 1.5$ Hz, CHOH), 3.61
(3H, s, OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J=10.0, 4.3$ Hz, CHOH), 3.72 (1H, dd, $J=4.3,$
1.5 Hz, 9-H), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s,
OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.12 (1H, dd, $J=2.2,$
0.5 Hz, 15-H). ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果は
Table 20 に示した。

2-Benzyl-1-phenylphthalimidomethyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 92

85 (226.2 mg, 0.63 mmol), イタリイミド (466 mg, 3.17 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (PPh_3) 831 mg (3.17 mmol) の無水 THF (5 mL) 懸濁液に DEAD (0.5 mL, 3.17 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液を滴下後, 室温にて 2 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は $CHCl_3$ に溶かし, 水洗, 無水 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去。残留物は SiO_2 (40 g) のカララクロマトに付しヘキサン: EtOAc = 8:1 溶出部を Et_2O より結晶化して 92 (264.1 mg, 0.543 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 86%) mp 140~141.5 °C. Anal. Calcd $C_{29}H_{30}N_2O_5$: C, 71.58; H, 6.22; N, 5.76. Found: C, 71.45; H, 6.25; N, 5.70. MS m/z (%): 326 (M^+ , 100), 91 (34). IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1765, 1710. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 218 (4.74), 270 (3.26), 281 (3.30), 298 (3.23). 1H -NMR (600 MHz) δ : 1.13 (3H, s, C-CH₃), 2.70 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.58 (2H, ABq, J = 13 Hz, NCH₂), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.95 (2H, m), 6.92 (5H, br), 7.43 (4H, brs).

1-Aminomethyl-2-benzyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 93

92 (185 mg, 0.38 mmol) の EtOH (4 mL) 溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (55 μL) を加え, Ar 気流中 2 時間加熱還流した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は CHCl_3 に溶かし, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。93 (140.1 mg) を定量的収率で得た。(ここでの精製は行わずに次の反応に使用した。) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3420, $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 2.10 (2H, s, NH_2), 2.18 (3H, s, C-CH_3), 2.50~3.33 (7H, m), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.75 (8H, s, $2 \times \text{OCH}_3$, NCH_2), 7.26 (5H, s).

N-[(2-Benzyl-5,7,8-trimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)methyl]-2-oxo-propanamide 94

93 (140.1 mg) の無水 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に NEt_3 (106 μL , 0.76 mmol) および DMAP (46.5 mg, 0.76 mmol) を加え, さらに氷冷下ピルボイルクロリドの四塩化炭素 (1M) 溶液 (1.57 mL, 1.57 mmol: 脚注 17) を 10 分間で滴下後, 室温として 1 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加えたのち, CH_2Cl_2 に 1 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (221 mg) は SiO_2 (8 g) のカラムクロマトに

付し、ベンゼン:EtOAc=10:1 溶出部を Et_2O より結晶化して 94 (124.5mg, 0.292mmol) を無色針状晶として得た。(92 から収率 77%) mp 125.5~127°C. Anal. Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$: C, 67.02; H, 7.12; N, 6.51. Found: C, 67.03; H, 7.22; N, 6.40. MS m/z (%), 426 (M^+ , 0.2), 385 (0.5), 326 (100), 91 (42). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3380, 1710, 1685. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 210 (4.57), 226 (4.00), 258 (3.24), 265 (3.21), 268 (3.20), 279sh (3.12). $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ : 2.18 (3H, s, C- CH_3), 2.42 (3H, s, COCH_3), 2.60~3.40 (6H, m), 3.55 (1H, m), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.75 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.90 (1H, m), 7.25 (5H, s), 7.58 (1H, brs, NH).

脚注 17: ヒルポイルクロリドの合成⁴⁵⁾

ヒルビン酸 (5.72mL, 80mmol) に室温攪拌下, α, α -ジクロロメチルメチルエーテル (7.22mL, 80mmol) を 30 分間で滴下したのち, 外浴 50°C にて 30 分間攪拌した。反応液から直接 Vigrux 管を用いて減圧蒸留して外浴 50°C (190mmHg) にて初留を留出させたのち, 外浴 75°C (120mmHg) にて本留 (2.7/g) を得た。bp 42~48°C (120mmHg). lit⁴⁵⁾ 43~45°C (120mmHg), $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ^{CCl_4} 2.53, CCl_4 (1M) 溶液として保存。

1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-9-phthalimidomethyl-(6 α ,9 γ ,14 $\alpha\alpha$,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isoquinolo[3,2-b][3]benzazocine 95 α

9 α (554.4 mg, 1.05 mmol), イタリミド (772 mg, 5.25 mmol) および PPh_3 (1.377 g, 5.25 mmol) の無水 THF (25 mL) 懸濁液に, DEAD (827.4 μ L, 5.25 mmol) を加え, 室温にて 3 時間攪拌した。反応液は減圧にて濃縮後, 残留物は $CHCl_3$ に溶かし水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (4.68 g) は SiO_2 (60 g) のカラムクロマトに付し $CH_2Cl_2:MeOH = 50:1 \sim 20:1$ 溶出部より 95 α (690 mg, 1.05 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 100%) MS m/z (%): 657 (M^+ , 0.4), 656 (0.6), 497 (100), 248 (37), 233 (7), 218 (8). (脚注 18). IR $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1770, 1710. UV λ_{max} nm: 278, 302. 1H -NMR (400 MHz) δ : 1.75 (1H, dd, $J=15.4, 11.7$ Hz, 14- βH), 2.10 (3H, s, C- CH_3), 2.23 (3H, s, C- CH_3), 2.33 (3H, s, N- CH_3), 2.71 (1H, d, $J=18.1$ Hz, 5- βH), 2.78 (1H,

脚注 18: 95 α のフ

ラグメントイオ

ンの分析を示す。

	Calcd	Found
$C_{37}H_{42}N_3O_8$:	656.2971	656.2993
$C_{28}H_{37}N_2O_6$:	497.2651	497.2629
High-resolution MS spectrum of 95 α		

ddd, $J=11.7, 1.7, 1.7\text{ Hz}$, 14a-H), 3.03 (1H, dd, $J=18.1, 7.6\text{ Hz}$, 5- αH), 3.10 (1H, dd, $J=15.4, 1.7\text{ Hz}$, 14- αH), 3.10 (1H, dd, $J=10.5, 1.0\text{ Hz}$, 7- αH), 3.21 (1H, m, 6-H), 3.24 (1H, dd, $J=10.5, 2.2\text{ Hz}$, 7- βH), 3.29 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, dd, $J=13.7, 3.7\text{ Hz}$, CHNPh), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.57 (1H, dd, $J=13.7, 9.0\text{ Hz}$, CHNPh), 3.60 (3H, s, OCH₃), 3.74 (6H, s, 2 $\times$ OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, dd, $J=1.7, 0.5\text{ Hz}$, 15-H), 4.03 (1H, dd, $J=9.0, 3.7\text{ Hz}$, 9-H), 7.60-7.63 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m). ¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 20 に示した。

9-Aminomethyl-1,2,4,10,11,13-hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-
(6 α ,9 α ,14 α ,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-
isoquino[3,2-b][3]benzazocine 96 α

95 α (690 mg, 1.05 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に NH₂NH₂-H₂O (8 mL) を加え、N₂ 気流中 2 時間加熱還流した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物はベンゼンに溶かし、1N 塩酸水溶液にて抽出、水層は希アンモニア水にてアルカリ性としたのち、CHCl₃ 抽出、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。96 α (498 mg, 0.944 mmol) を無色非晶形物質として

得た。(収率90%: このとき次の反応に使用した。) MS m/z (%): 527 (M^+ , 0.1), 497 (100), 248 (29), 218 (9). IR $\lambda_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3400~3000, 1455, 1410. UV $\lambda_{\max} nm$: 230, 272, 278. 1H -NMR (400MHz) δ : 1.77 (1H, dd, $J=15.6, 11.7$ Hz, 14- βH), 1.94 (2H, brs. NH_2), 2.15 (3H, s, C- CH_3), 2.19 (3H, s, C- CH_3), 2.34 (3H, s, NCH_3), 2.54 (1H, d, $J=18.1$ Hz, 5- βH), 2.67 (1H, dd, $J=13.2, 2.4$ Hz, $CHNH_2$), 2.76 (1H, dd, $J=13.2, 3.7$ Hz, $CHNH_2$), 2.86 (1H, ddd, $J=11.7, 2.7, 2.4$ Hz, 14 α -H), 2.97 (1H, dd, $J=10.7, 2.2$ Hz, 7- αH), 3.01 (1H, dd, $J=10.7, 2.4$ Hz, 7- βH), 3.04 (1H, dd, $J=18.1, 7.6$ Hz, 5- αH), 3.06 (1H, dd, $J=15.6, 2.4$ Hz, 14- αH), 3.19 (1H, m, 6-H), 3.62 (3H, s, OCH_3), 3.68 (1H, dd, $J=3.7, 2.4$ Hz, 9-H), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 4.09 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz, 15-H).

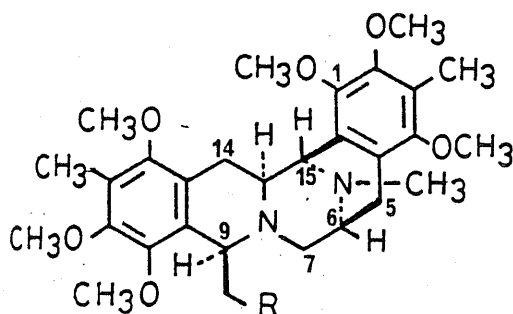
N-[(1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-(6 α ,9 α ,14 α ,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isouino[3,2-b][3]benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide 97 α

96 α (498mg, 0.944 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (15mL) 溶液に、 NEt_3 (265 μ L, 1.89 mmol) および DMAP (232mg, 1.89 mmol) を加えたのち、氷冷下ピルボイルクロリドの CCl_4

(1M) 溶液 (3.8 ml, 3.8 mmol) を滴下したのち、室温
 として 1 時間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加
 えたのち、 CH_2Cl_2 抽出, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 無
 水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (750.7 mg) は
 SiO_2 (40 g) のカラムクロマトに付し $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} =$
 50:1 溶出部を $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化して 97α
 (475 mg, 0.796 mmol) を無色板状晶として得た。(
 収率 75.8%) mp $135.5 \sim 137^\circ\text{C}$. Anal. Calcd $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$:
 C, 64.30; H, 7.25; N, 7.03. Found: C, 64.36; H, 7.44; N, 7.03.
 MS m/z (%): 597 (M^+ , 0.3), 554 (1), 497 (100), 248 (41), 233 (6), 218
 (9). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3350, 1715, 1690. UV $\lambda_{\text{max}} \text{nm} (\log \epsilon)$: 209 (4.80),
 230sh (4.24), 272 (3.32), 278 (3.33). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ : 1.82
 (1H, dd, $J=16.1, 11.7 \text{ Hz}$, 14- βH), 2.13 (3H, s, C- CH_3), 2.13 (3H, s, COCH_3),
 2.20 (3H, s, C- CH_3), 2.37 (3H, s, N- CH_3), 2.52 (1H, d, $J=18.1 \text{ Hz}$, 5- βH), 2.82
 (1H, ddd, $J=11.7, 2.7, 2.5 \text{ Hz}$, 14 α -H), 2.95 (1H, dd, $J=10.5, 2.7 \text{ Hz}$, 7- αH),
 3.01 (1H, dd, $J=10.5, 2.5 \text{ Hz}$, 7- βH), 3.02 (1H, dd, $J=18.1, 7.8 \text{ Hz}$, 5- αH),
 3.06 (1H, dd, $J=16.1, 2.5 \text{ Hz}$, 14- αH), 3.19 (1H, m, 6-H), 3.20 (1H, ddd,
 $J=12.9, 3.7, 3.4 \text{ Hz}$, CHNH), 3.59 (3H, s, OCH_3), 3.60 (1H, ddd, $J=12.9,$
 8.1, 2.0 Hz, CHNH), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.78 (3H,
 s, OCH_3), 3.82 (1H, dd, $J=3.4, 2.0 \text{ Hz}$, 9-H), 3.86 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$),

4.05 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{ Hz}$, 15-H), 6.56 (1H, dd, $J=8.1, 3.7\text{ Hz}$, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 20 に示した。



91 α : R = OH

95 α : R = NPht

97 α : R = NHCOCOCH₃

Table 20 $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of the pentacyclic compounds (C9- OH)

Compound	91 α	95 α	97 α
Ar-C			
	151.4 (s)	151.6 (s)	151.0 (s)
	150.9 (s)	151.0 (s)	150.9 (s)
	149.3 (s)	149.3 (s)	149.3 (s)
	149.2 (s)	148.8 (s)	149.2 (s)
	147.6 (s)	147.3 (s)	147.7 (s)
	145.7 (s)	146.1 (s)	145.8 (s)
	126.7 (s)	126.5 (s)	125.5 (s)
	125.2 (s)	125.7 (s)	125.1 (s)
	124.1 (s)	125.1 (s)	124.2 (s)
	124.0 (s)	123.3 (s)	123.8 (s)
	123.7 (s)	122.9 (s)	123.7 (s)
	123.3 (s)	122.5 (s)	123.6 (s)
C-5	22.7 (t)	22.7 (t)	22.6 (t)
C-6	52.6 (d)	53.1 (d)	52.8 (d)
C-7	60.3 (t)	61.1 (t)	60.4 (t)
C-9	59.2 (d)	59.6 (d)	58.4 (d)
C-14	26.5 (t)	27.1 (t)	26.6 (t)
C-14a	59.6 (d)	59.6 (d)	59.1 (d)
C-15	57.6 (d)	57.7 (d)	57.6 (d)
N-CH ₃	41.4 (q)	41.4 (q)	41.5 (q)
O-CH ₃	60.3 (q)	60.5 (q)	60.3 (q)
	60.2 (q)	60.3 (q)	60.1 (q)
	60.0 (q)	60.2 (q)	60.1 (q)
	59.9 (q)	59.9 (q)	59.9 (q)
	59.9 (q)	59.8 (q)	59.7 (q)
	59.9 (q)	59.5 (q)	59.4 (q)
C-CH ₃	9.3 (q)	9.4 (q)	9.3 (q)
	9.2 (q)	9.2 (q)	9.1 (q)
C ⁹ -CH ₂	64.2 (t)	43.6 (t)	43.0 (t)
N-CO		168.1 (s)	159.9 (s)
CO			195.9 (s)
COCH ₃			24.3 (q)
NPht		132.5 (s)	
		122.6 (d)	
		133.2 (d)	

第六節 酸化的脱メチル化反応

(±)-サフラマイシンBの全合成

97 α の硝酸酸化反応について

硝酸 (10M) の場合:

97 α (29.8 mg, 0.05 mmol) に硝酸 (10 M) 水溶液 (2 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液は水 (5 ml) で希釈後, CHCl_3 抽出*, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (11.6 mg) は *p*-TLC (溶媒: アセトン: CHCl_3 = 4:5) に付し 14 (0.4 mg, 0.00074 mmol, 収率 1.5%) および 98 α (3.4 mg, 0.006 mmol, 収率 12%) を得た。なお, 抽出*の際の水層は NaHCO_3 (粉末) にて pH を 7 としたのち CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (8.4 mg) は *p*-TLC (溶媒: アセトン: CHCl_3 = 4:5) に付し 98' α (7.4 mg, 0.0134 mmol, 収率 27%) を得た。

N-[(1,2,4,11-Tetramethoxy-3,12,16-trimethyl-10,13-dioxo-6 α ,9 α ,14 α ,15 α -6,7,9,10,13,14,14a,15-octahydro-6,15-imino-5H-isoguino[3,2-b][3]-benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide 98 α : mp 203-

205°C (dec.): アセトンから結晶化, 淡黄色針状晶: Anal. Calcd $C_{30}H_{37}N_3O_8$: C, 63.22; H, 6.72; N, 7.25. Found: C, 63.48; H, 6.57; N, 7.40. MS m/z (%): 567 (M^+ , 6), 469 (52), 467 (41), 248 (100), 218 (19). IR $\lambda_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3370, 1720, 1670, 1650, 1640. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 268 (3.79), 370 (2.71). 1H -NMR (400 MHz), および ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果はそれぞれ Table 6, Table 8 に示した。

98 α : 淡紫色非晶形物質: MS m/z (%): 553 (M^+ , 5), 551 (9), 511 (39), 455 (72), 453 (19), 451 (22), 281 (26), 248 (100), 218 (28). IR $\lambda_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3420-3380, 1725, 1685, 1645. UV $\lambda_{max} nm (log \epsilon)$: 271 (4.39), 278 $_{sh}$ (4.37), 391 (3.17). 1H -NMR スペクトルの解析結果は Table 6 (p56) に示した。

98 α のジアジメタン (CH_2N_2) によるメチル化

98 α (5.9 mg, 0.016 mmol) の無水 Et_2O (0.5 mL) 溶液に, 氷冷下, CH_2N_2 の Et_2O 溶液⁶⁷⁾ (0.5 mL) を加え室温にて1時間放置した。反応液に酢酸を滴下したのち, 水 (10 mL) を加え, CH_2Cl_2 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。98 α (4.9 mg, 0.0086 mmol) を淡黄色針状晶として得た。

(収率 81.3 %)

硝酸 (16M) の場合

97 α (14.9 mg, 0.025 mmol) の硝酸 (16M) 水溶液 (1 ml) を室温にて 1 時間攪拌した。先と同様に後処理し得た残留物 (2.0 mg) は *p*-TLC (アセトン : $\text{CHCl}_3 = 4:5$) に付し 14 (0.5 mg, 0.00093 mmol) を得た。(収率 3.7 %)

97 α の三臭化ホウ素 (BBr_3) による脱メチル化反応

97 α (88 mg, 0.147 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に, Ar 気流中外浴 -78°C にて BBr_3 の CH_2Cl_2 (1M) 溶液 (0.7 ml, 0.7 mmol) を 10 分間で滴下し, 同温度で 50 分間攪拌ののち, 自然の温度上昇にまかせ約 1 時間で 0°C としてから, 0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水 (5 ml) を加え CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (72 mg) は SiO_2 (8 g) のクラムクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20:1$ 溶出部から 103 α (46.4 mg, 0.079 mmol) を無色非晶形物

質として得た。(収率 54%) さらに $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ = 20:1~10:1 溶出部から 104 α (13.3mg, 0.024mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 16%)

N-[(1-Hydroxy-2,4,10,11,13-pentamethoxy-3,12,16-trimethyl-6 α ,9 α ,14 α ,15 α -6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isoguino[3,2-b][3]benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide, 103 α : MS m/z (%): 583 (M^+ , 0.3), 483 (100), 241 (13), 234 (35), 219 (6). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3390, 1710, 1675. UV λ_{max} nm: 280. $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 21 に, また $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは, Table 22 に示した。

N-[(1,10-Dihydroxy-2,4,11,13-tetramethoxy-3,12,16-trimethyl-6 α ,9 α ,14 α ,15 α -6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-[3,2-b][3]benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide, 104 α (脚注 19) MS m/z (%): 569 (M^+ , 0.4), 469 (100), 234 (50). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3390, 1715, 1685. UV λ_{max} nm 284. $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 21 に示した。

脚注 19: 104 α は推定構造式である。なお, 本品と Fukuyama ら²¹⁾の合成中間体(速報のみで詳細なデータは不明)との同定はしていない。

103α のアセチル化

103α (21.2mg, 0.036 mmol) の無水トリジン (0.4ml) 溶液に Ac₂O (0.2ml) を加え N₂ 気流中 12 時間室温にて放置した。反応液は減圧にて濃縮後、残留物に水 (5ml) を加え CHCl₃ 抽出、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。残留物 (35mg) は SiO₂ (5g) のカラメクロマトに付し、CH₂Cl₂:MeOH = 50:1 ~ 40:1 溶出部より 105α (17.7mg, 0.028 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 78%) MS m/z (%): 625 (M⁺, 0.2), 525 (100), 278 (12), 234 (10). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3380, 1755, 1720, 1685. UV λ_{max} nm: 269, 278_{sh}. ¹H-NMR スペクトルの解析結果は Table 21 に示した。

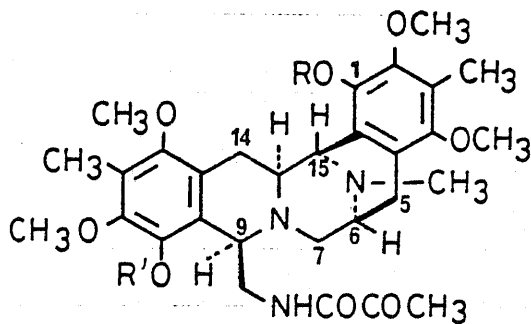
103α の酸化的脱メチル化反応について 硝酸 (10M) の場合:

103α (19.7mg, 0.034 mmol) の硝酸 (10M) 水溶液 (1ml) を室温にて 45 分間攪拌した。反応液に水 (10ml) を加えたのち CHCl₃ 抽出、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。残留物 (5.6mg) は p-TLC (溶媒: アセトン: CH₂Cl₂ = 1:3) に付し 14 (2.7mg, 0.005 mmol)

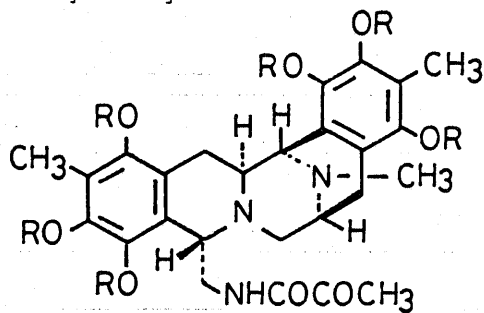
Table 21

¹H-NMR spectra of the pentacyclic phenols and its acetate (400 MHz; in CDCl₃) δ ppm

	103 a	104 a	105 a	108 a
5-H	2.48 (17.3)	2.51 (17.1)	2.27 (18.1)	2.42 (17.3)
5-α H	2.82 (17.3, 7.8)	2.84 (17.1, 7.1)	2.82 (18.1, 7.8)	2.87 (17.3, 8.1)
6-H	3.22 (7.8, 2.4, 2.2, 0.5)	3.22 (7.1, 2.4, 2.2, 0.5)	3.14 (7.8, 2.4, 2.2, 0.5)	3.27 (8.1, 2.8, 2.2, 0.5)
7-α H	2.94 (10.7, 2.2)	2.94 (10.8, 2.4)	2.94 (10.5, 2.2)	2.86 (10.5, 2.2)
7-β H	3.00 (10.7, 2.4)	2.98 (10.8, 2.2)	3.00 (10.5, 2.4)	3.42 (10.5, 2.8)
9-H	3.72 (3.7, 2.7)	3.71 (3.9, 2.9)	3.84 (2.9, 2.9)	4.07 (6.8, 2.4)
14-β H	1.76 (15.9, 11.7)	1.72 (15.4, 11.7)	1.85 (15.9, 11.7)	2.54 (18.1, 9.8)
14-α H	3.05 (15.9, 2.2)	2.87 (15.4, 2.2)	3.07 (15.9, 2.2)	2.90 (18.1, 5.9)
14a-H	2.78 (11.7, 2.9, 2.2)	2.72 (11.7, 2.7, 2.2)	2.82 (11.7, 2.4, 2.2)	3.46 (9.8, 5.9, 3.4)
15-H	4.03 (2.9, 0.5)	4.04 (2.7, 0.5)	4.08 (2.4, 0.5)	4.07 (3.4, 0.5)
N-H	6.36 (8.3, 4.2)	6.43 (7.6, 4.4)	6.67 (7.8, 3.7)	7.39 (6.8, 5.4)
N-CH ₂	3.13 (13.2, 4.2, 2.7)	3.09 (13.2, 4.4, 2.9)	3.21 (13.2, 3.7, 2.7)	3.30 (13.7, 6.8, 2.8)
	3.67 (13.2, 8.3, 3.7)	3.63 (13.2, 7.6, 3.9)	3.43 (13.2, 7.8, 2.9)	3.93 (13.7, 6.8, 5.4)
COCOCH ₃	2.23	2.25	2.32	2.26
C-CH ₃	2.15, 2.16	2.13, 2.16	2.13, 2.17	2.00, 2.09
N-CH ₃	2.30	2.32	2.32	2.40
O-CH ₃	3.61, 3.76, 3.80	3.74, 3.77, 3.80	3.54, 3.74, 3.80	3.57, 3.70, 3.72
	3.81, 3.84	3.83	3.88, 3.89	3.76, 3.79
COCH ₃			2.06	
O-H	2.78	7		3.74

103a: R = H, R' = CH₃

104a: R = R' = H

105a: R = COCH₃, R' = CH₃108a: 6 x R = 5 x CH₃, and HTable 22 ¹³C-NMR spectra of the pentacyclic phenols (in CDCl₃)

Compound	103 a	108 a
Ar-C	151.3 (s)	152.2 (s)
	149.4 (s)	148.9 (s)
	149.0 (s)	148.8 (s)
	146.1 (s)	146.7 (s)
	145.6 (s)	145.3 (s)
	145.3 (s)	144.4 (s)
	125.9 (s)	127.4 (s)
	125.0 (s)	123.8 (s)
	123.9 (s)	123.4 (s)
	123.3 (s)	123.2 (s)
	118.1 (s)	117.1 (s)
	117.2 (s)	116.2 (s)
C-5	22.0 (t)	22.1 (t)
C-6	52.8 (d)	52.2 (d)
C-7	60.5 (t)	58.1 (t)
C-9	58.6 (d)	56.6 (d)
C-14	26.6 (t)	25.0 (t)
C-14a	59.1 (d)	54.0 (d)
C-15	57.3 (d)	56.9 (d)
N-CH ₃	41.4 (q)	41.6 (q)
O-CH ₃	60.4 (q)	60.3 (q)
	60.2 (q)	60.2 (q)
	60.2 (q)	60.0 (q)
	59.9 (q)	60.0 (q)
	59.9 (q)	59.3 (q)
C-CH ₃	9.2 (q)	9.2 (q)
	9.1 (q)	8.7 (q)
N-CH ₂	42.5 (t)	38.6 (t)
N-CO	160.2 (s)	160.0 (s)
COCH ₃	196.5 (s)	196.9 (s)
COCH ₃	24.5 (q)	24.5 (q)

108B については後述する。

を黄色板状晶として得た。(収率 14.8%)

硝酸第二セリウムのアンモニウムの $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$:
CAN] の場合 :

103 α (26.5 mg, 0.045 mmol) のアセトニトリル (1.5 ml) 溶液に氷冷下 CAN (81 mg) の水 (1.5 ml) 溶液を加え同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加えたのち, CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (11.6 mg) は p -TLC (溶媒: アセトン: $\text{CHCl}_3 = 1:3$) に付し 14 (0.25 mg, 0.00047 mmol, 収率 1.0%) および 106 α (5.7 mg, 0.010 mmol, 収率 22%) を得た。

N-[(2,10,11,13-Tetramethoxy-3,12,16-trimethyl-1,4-dioxo-6 α ,9 α ,14 α ,15 α -1,4,6,7,9,14,14a,15-octahydro-6,15-imino-5H-isokino-[3,2-b][3]benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide 106 α : 淡黄色非晶形物質: MS m/z (%): 567 (M^+ , 1), 469 (100), 234 (18), 220 (29). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3380, 1715, 1680, 1650, 1615. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 268 (3.79), 370 (2.71). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz), および $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルの解析結果はそれぞれ Table 6, Table 8 に示した。(脚注 20)

脚注 20: モノキノン (98 α , 106 α) の構造解析に

はマスイスペクトルのフラグメンテーションが大きな役割を演ずる。Fig. 20に electron impact (EI) マスイスペクトルのチャートを示す。(これは、名城大学薬学部原田健一博士により測定していただいたものである。)

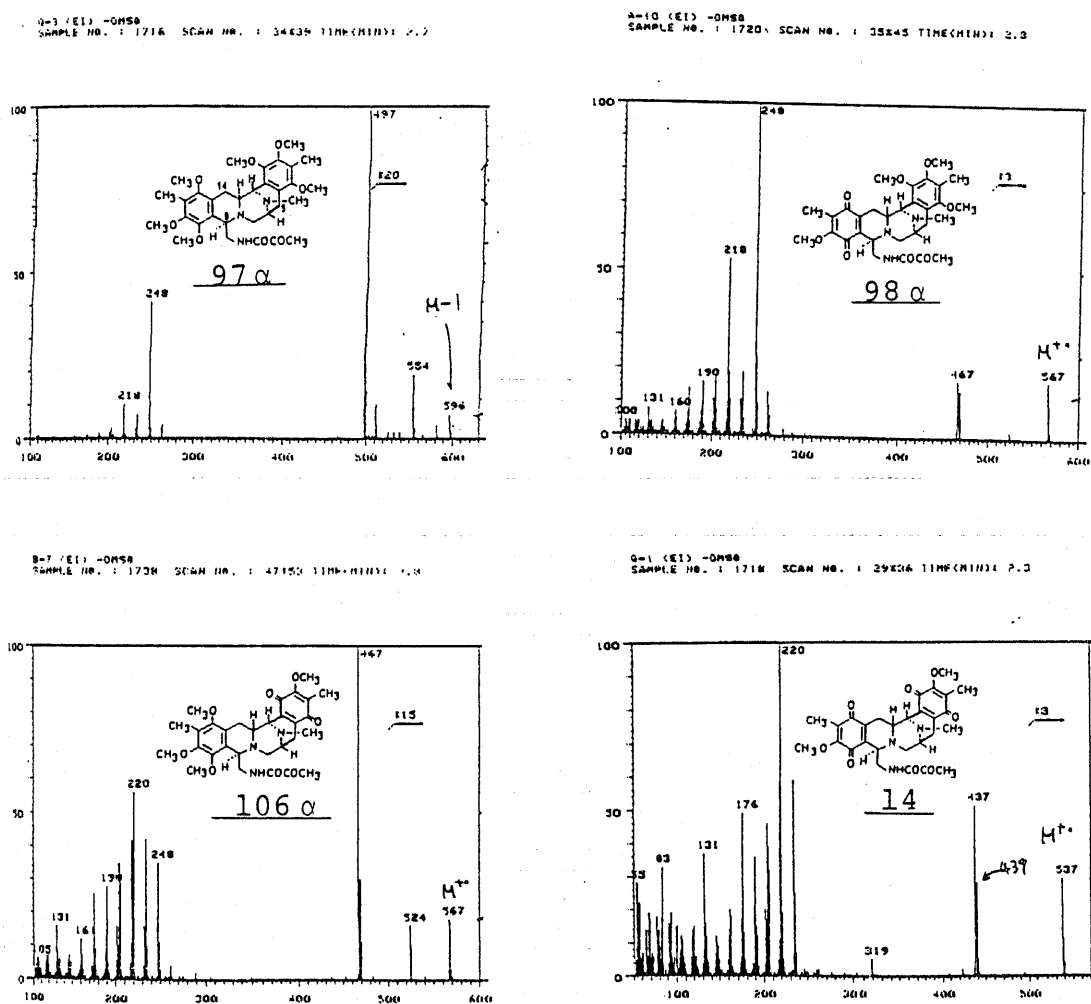


Fig. 20 EI mass spectra of the quinones

97α の酸化脱メチル化 (二段階法)

CAN の場合:

97α (30 mg, 0.050 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に, -78°C にて BBr_3 の CH_2Cl_2 (1 M) 溶液 (0.2 mL, 0.2 mmol) を加え, 同温度で 50 分間攪拌ののち, 自然の温度上昇にまかせ約 1 時間で 0°C としてから, 0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水 (5 mL) を加え CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (37 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に, 氷冷下 CAN (82.6 mg) の水 (2 mL) 溶液を加え, 同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加えたのち CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (29.8 mg) は p -TLC (溶媒: アセトン: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:2$) に付し 14 (4.6 mg, 0.0086 mmol, 収率 17%) および 106α (12.7 mg, 0.022 mmol) を得た。

硝酸 (10 M) の場合:

97α (59.7 mg, 0.1 mmol) を用いて上記の部分脱メチル化に付し得た残留物 (74.4 mg) の硝酸 (10 M) 水溶液 (2 mL) を室温にて 45 分間攪拌し

た。反応液は水 (10 mL) で希釈後, CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (34.5 mg) は SiO_2 (6 g) のカラメクロマトに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 200:1 \sim 100:1$ 溶出部を $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化して 14 (22.0 mg, 0.41 mmol) を黄色板状晶として得た。 (収率 41%) mp $175 \sim 180^\circ\text{C}$ (dec) (lit.²¹⁾ mp $175 \sim 180^\circ\text{C}$ (dec). Anal. Calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 62.56; H, 5.81; N, 7.82. Found: C, 62.25; H, 5.79; N, 7.65. MS m/z (%) 537 (M^+ , 5), 441 (74), 439 (100), 437 (44), 234 (33), 231 (11), 220 (97), 218 (30). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3380, 1715, 1685, 1655, 1640, 1610. (CHCl_3 中のキヤ - トは Fig. 9 に示した。) UV λ_{max} nm (log ϵ): 268 (4.33), 368 (3.00). λ_{min} nm (log ϵ): 229 (3.75), 315 (2.92). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) $\delta^{\text{C}_6\text{D}_6}$: 1.43 (1H, ddd, $J = 17.6, 11.2, 2.9$ Hz, 14- βH), 1.76 (3H, s, COCH_3), 1.83 (3H, s, C-CH_3), 1.92 (3H, s, C-CH_3), 1.98 (1H, dd, $J = 23.4, 2.9$ Hz, 5- βH), 2.15 (3H, s, N-CH_3), 2.19 (1H, dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 7- αH), 2.33 (1H, dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 7- βH), 2.48 (1H, ddd, $J = 11.2, 2.4, 1.7$ Hz, 14a- H), 2.49 (1H, m, 6- H), 2.52 (1H, dd, $J = 23.4, 7.1$ Hz, 5- αH), 2.62 (1H, ddd, $J = 13.7, 3.4, 3.2$ Hz, NCH), 2.92 (1H, dd, $J = 17.6, 1.7$ Hz, 14- αH), 3.34 (1H, ddd, $J = 3.2, 2.9, 1.2$ Hz, 9- H), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.88 (3H, s,

OCH_3), 3.90 (1H, ddd, $J=13.7, 10.5, 1.2\text{ Hz}$, NCH), 4.00 (1H, dd, $J=2.4, 0.5\text{ Hz}$, 15-H), 6.72 (1H, dd, $J=10.5, 3.4\text{ Hz}$, NH). 天然品との同定には, 各ピークの重なりを少なく重ベンゼン (C_6D_6) を溶媒として用いた。なお, CDCl_3 中の測定結果は Table 6 (p 56) に示した。 ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果については, Table 8 (p 58) に示した。

第二章 実験の部

第一節 (±)-9-エピ-サフラマイシンB の合成アプローチ

1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-(6 α ,9 β ,14 α ,
15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5H-isouino[3,2-
b][3]benzazocine-9-methanol 9/β

88β (758 mg, 1.27 mmol) の無水 THF (40 ml) 溶液に氷冷下 LiAlH_4 (303 mg, 8.0 mmol) を加え、その後2時間加熱還流した。反応液に無水 Na_2SO_4 を加えたのち、水を滴下、析出した無機物をろ去、ろ液は減圧にて濃縮後、残留物は CHCl_3 に溶かし、水洗、無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。結晶状残留物は EtOAc から再結晶して 9/β (562 mg, 1.06 mmol) を無色板状晶として得た。(収率 83.8%) mp 200~201.5°C; Anal. Calcd $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$: C, 65.44; H, 7.65; N, 5.26. Found: C, 65.45; H, 7.75; N, 5.19; MS m/z (%): 528 (M^+ , 0.1), 498 (41), 497 (100), 248 (24). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3600~3100. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 224

(4.32), 272.5h (3.23), 278 (3.27). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ : 2.06 (3H, s, C-CH₃), 2.10 (3H, s, C-CH₃), 2.18 (3H, s, NCH₃), 2.35 (1H, dd, $J=17.6$, 10.0Hz, 14- βH), 2.47 (1H, d, $J=18.1$ Hz, 5- βH), 2.85 (1H, dd, $J=17.6$, 5.1Hz, 14- αH), 2.86 (1H, dd, $J=13.9$, 2.1Hz, 7- αH), 2.94 (1H, dd, $J=18.1$, 8.4Hz, 5- αH), 3.17 (1H, m, 6-H), 3.43 (1H, dd, $J=13.9$, 3.0Hz, 7- βH), 3.44 (1H, br. OH), 3.48 (1H, ddd, $J=10.0$, 5.1, 2.4Hz, 14a-H), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.61 (3H, s, OCH₃), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J=11.2$, 3.7Hz, CHOH), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.92 (1H, dd, $J=4.4$, 3.7Hz, 9-H), 3.99 (1H, dd, $J=2.4$, 0.5Hz, 15-H), 4.04 (1H, dd, $J=11.2$, 4.4Hz, CHOH). $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 23 に示した。

1,2,4,10,11,13-Hexamethoxy-3,12,16-trimethyl-9-phthalimido-
methyl-(6 α ,9 β ,14 $\alpha\alpha$,15 α)-6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-
imino[3,2-b][3]benzazocine 95 β

9 β (351.6mg, 0.666mmol), フタルイミド (442mg, 3mmol), および PPh_3 (787mg, 3mmol) の無水 THF (10ml) 懸濁液に, DEAD (472 μL , 3mmol) を加え, 95 α の合成 (p154) に従って反応させ, 後処理した。残留物は SiO_2 (40g) のカラミクロマトに付し, CH_2Cl_2 :

MeOH = 50:1 ~ 40:1 溶出部より 95β (438mg, 0.666mg) を
無色非晶形物質として得た。(収率 100%)

MS m/z (%): 657 (M^+ , 0.1), 497 (100), 248 (29), 233 (7), 218 (8).

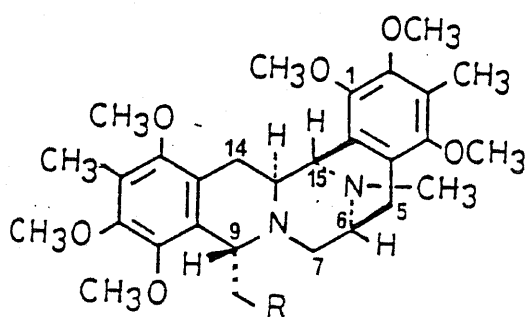
IR $\lambda_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1765, 1705. UV $\lambda_{max} nm$ 278, 302. 1H -NMR
(400MHz) δ : 2.00 (3H, s, C-CH₃), 2.12 (3H, s, C-CH₃), 2.28 (3H, s, NCH₃),
2.54 (1H, d, $J=18.1 Hz$, 5-βH), 2.68 (1H, dd, $J=18.2, 9.2 Hz$, 14-βH), 3.00
(1H, dd, $J=18.2, 6.6 Hz$, 14-αH), 3.02 (1H, dd, $J=18.1, 8.4 Hz$, 5-αH), 3.11
(3H, s, OCH₃), 3.11 (1H, dd, $J=13.7, 2.7 Hz$, 7-αH), 3.30 (1H, m, 6-H), 3.38
(3H, s, OCH₃), 3.60 (3H, s, OCH₃), 3.63 (1H, dd, $J=13.7, 2.2 Hz$, 7-βH), 3.66
(3H, s, OCH₃), 3.70 (1H, ddd, $J=9.2, 6.6, 2.4 Hz$, 14α-H), 3.82 (1H, dd, $J=$
12.9, 10.0 Hz, NCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.15 (1H, dd, $J=2.4, 0.5 Hz$, 15-
H), 4.18 (1H, dd, $J=12.9, 3.8 Hz$, NCH₃), 4.31 (1H, dd, $J=10.0, 3.8 Hz$,
9-H), 7.27~7.63 (2H, m), 7.70~7.73 (2H, m). ^{13}C -NMR 2 へ°
クトルの解析結果は Table 23 に示した。

N-[C1, 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6α, 9β, 14α, 15α)-6, 7, 9, 14, 14a, 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isosquino[3, 2-b][3]-benzazocine-9-yl)methyl]-2-oxo-propanamide 95β

95β (438mg, 0.666mmol) の EtOH (10ml) 溶液に $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0.5ml) を加え、 N_2 気流中 13 時間加熱回流

した。96α の場合と同様の後処理 (p155) 後の
 残留物 (351mg, 0.666 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液
 に NEt_3 (167μl, 1.2 mmol) および DMAP (146.6mg, 1.2 mmol)
 を加えたのち、氷冷下ヒルボイルクロリドの
 CCl_4 (1M) 溶液 (2.4ml, 2.4 mmol) を滴下したのち、
 室温として40分間攪拌した。反応液に水 (10ml)
 を加えたのち、 CH_2Cl_2 抽出、5% NaHCO_3 水溶液洗、
 無水 Na_2SO_4 脱水、溶媒留去。残留物 (584mg) は
 SiO_2 (20g) のカラムクロマトに付し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$
 $= 50:1 \sim 40:1$ 溶出部を $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$ より結晶化し
 て 97β (276mg, 0.482 mmol) を無色板状晶として得
 た。(収率 77%) mp 170~171.5°C: Anal. Calcd
 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 64.30; H, 7.25; N, 7.03. Found: C, 64.43;
 H, 7.41; N, 6.99. MS m/z (%): 597 (M^+ , 0.1), 497 (100), 264
 (5), 248 (42), 234 (5), 233 (8), 218 (9). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3320, 1720,
 1685. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 229 (4.22), 270 (3.37), 292 (2.82). ^1H -
 NMR (400MHz) δ : 2.10 (3H, s, C-CH₃), 2.13 (3H, s, C-CH₃), 2.25
 (3H, s, NCH₃), 2.41 (3H, s, COCH₃), 2.50 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$, 5-βH),
 2.55 (1H, dd, $J=17.9, 9.6\text{Hz}$, 14-βH), 2.84 (1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$,
 7-αH), 2.89 (1H, dd, $J=17.9, 5.9\text{Hz}$, 14-αH), 3.00 (1H, dd, $J=$

18.1, 8.3 Hz, 5- α H), 3.24 (1H, m, 6-H), 3.30 (1H, ddd, $J=9.6, 5.9, 2.9$ Hz, 14a-H), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.91 (1H, ddd, $J=13.7, 4.7, 4.0$ Hz, NCH), 4.06 (1H, dd, $J=2.9, 0.5$ Hz, 15-H), 4.07 (1H, dd, $J=6.7, 4.0$ Hz, 9-H), 7.36 (1H, dd, $J=5.3, 4.7$ Hz, NH). ¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 23 に示した。



91 β : R = OH

95 β : R = NPht

97 β : R = NHCOCOCH₃

Table 23 ¹³C-NMR spectra of the pentacyclic compounds (C9-8H)

Compound	91 β	95 β	97 β
Ar-C	151.7 (s)	152.6 (s)	152.2 (s)
	151.2 (s)	151.2 (s)	151.3 (s)
	148.9 (s)	149.0 (s)	148.9 (s)
	148.8 (s)	148.5 (s)	148.9 (s)
	147.9 (s)	147.9 (s)	147.8 (s)
	144.9 (s)	144.5 (s)	144.4 (s)
	127.6 (s)	128.0 (s)	127.6 (s)
	124.5 (s)	124.7 (s)	124.6 (s)
	124.2 (s)	124.7 (s)	124.0 (s)
	123.9 (s)	123.5 (s)	123.7 (s)
	123.4 (s)	123.2 (s)	123.4 (s)
	123.2 (s)	123.2 (s)	123.2 (s)
C-5	22.3 (t)	22.4 (t)	22.3 (t)
C-6	52.4 (d)	52.6 (d)	52.3 (d)
C-7	58.2 (t)	58.5 (t)	58.3 (t)
C-9	60.1 (d)	53.9 (d)	56.4 (d)
C-14	25.5 (t)	24.6 (t)	24.9 (t)
C-14a	54.4 (d)	54.3 (d)	54.1 (d)
C-15	57.3 (d)	57.5 (d)	57.3 (d)
N-CH ₃	41.7 (q)	41.8 (q)	41.7 (q)
O-CH ₃	60.1 (q)	60.1 (q)	60.2 (q)
	60.0 (q)	59.8 (q)	60.1 (q)
	59.9 (q)	59.5 (q)	60.0 (q)
	59.7 (q)	59.4 (q)	59.8 (q)
	59.4 (q)	59.3 (q)	59.4 (q)
	59.2 (q)	59.2 (q)	59.3 (q)
C-CH ₃	9.3 (q)	9.3 (q)	9.3 (q)
	9.1 (q)	9.2 (q)	9.2 (q)
C ⁹ -CH ₂	62.6 (t)	36.0 (t)	38.8 (t)
N-CO		161.8 (s)	160.1 (s)
CO			196.9 (s)
CO-CH ₃			24.4 (q)
NPht		132.8 (s)	
		122.5 (d)	
		133.2 (d)	

97B の部分脱メチル化反応について

97B (29.9 mg, 0.05 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、
 Ar 気流中外浴 -78°C にて BBr_3 の CH_2Cl_2 (1M) 溶液
 (0.2 mL, 0.2 mmol) を 10 分間で滴下し、97A の場
 合 (p 161) と同様に反応させたのち後処理して
 得た残留物 (34.8 mg) は SiO_2 (10g) のカラメクロ
 マトに付し CH_2Cl_2 : MeOH = 50:1 溶出部より 108B (
 18.8 mg, 0.032 mmol) を無色非晶形物質として得た。
 (収率 65%) MS m/z (%): 583 (M^+ , 0.2), 483 (100), 250 (8),
 234 (26), 219 (5). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3400~3200, 1715, 1675, 1660.
 UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$ 281. ^1H -NMR スペクトルの解析結果は
 Table 21 に, ^{13}C -NMR スペクトルは Table 22 にそれ
 が示した。(p 164): なお, 103A の場合と異な
 り今回は 108B のキノンへの酸化は不成功であ
 るため, その構造を決定する事は困難である。

第二節 サフラマイシン B の側鎖の修飾

1, 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6 α , 9 α , 14 $\alpha\alpha$, 15 α)-
6, 7, 9, 14, 14 α , 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isoguinol[3, 2-b][3] benz-
azocine-9-yl acetate 109 α

9 α (84.5mg, 0.16mmol) の無水トリジン (1ml) 溶液に Ac₂O (0.5ml) を加え、室温にて 1 時間放置した。反応液は減圧にて濃縮後、水 (5ml) を加えたのち CHCl₃ 抽出、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。残留物 (120mg) は SiO₂ (6g) のサラクロマ に付し CH₂Cl₂:MeOH = 50:1 溶出部を EtOAc-Et₂O より結晶化して 109 α (62.0mg, 0.109mmol) を無色板状晶として得た。(収率 68%) mp 160-161°C, Anal. Calcd C₃₁H₄₂N₂O₈·½H₂O: C, 64.23; H, 7.48; N, 4.83. Found: C, 64.50; H, 7.51; N, 4.86. MS m/z (%): 570 (M⁺, 2), 510 (6), 497 (38), 263 (12), 248 (100), 234 (8), 218 (12). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1735. UV λ_{max} nm (log ϵ): 228 (4.27), 272sh (3.15), 279 (3.21). ¹H-NMR スペクトルの解析結果は Table 24 に, ¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 25 に示した。

109 β の合成

9/ β (26.4 mg, 0.05 mmol) の無水トリジン (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.2 ml) を加え室温にて 1 時間放置した。9/ α と同様の後処理にて得た残留物 (29.2 mg) は p -TLC ($CHCl_3:MeOH=10:1$) に付し 109 β (20.8 mg, 0.0365 mmol) を無色非晶形物質として得た。(収率 73%) MS m/z (%): 570 (M^+ , 3), 497 (100), 263 (20), 248 (97), 234 (12), 218 (17). IR $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (cm^{-1}): 1725. UV λ_{max} nm: 224, 272 sh, 280. 1H -NMR スペクトルの解析結果は Table 24 に, ^{13}C -NMR スペクトルは Table 25 に示した。

2, 11-Dimethoxy-3, 12, 16-trimethyl-1, 4, 10, 13-tetraoxo-(6 α , 9 α , 14 α , 15 α)-1, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 14a, 15-decahydro-6, 15-imino-4H-isoquino [3, 2-b][3]benzazocine-9-yl acetate 110 α

109 α (34.2 mg, 0.06 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に外浴 $-78^\circ C$ にて BBr_3 の CH_2Cl_2 (1M) 溶液 (0.24 ml, 0.24 mmol) を加え, 同温度で 50 分間攪拌ののち自然の温度上昇にまかせ約 1 時間で $0^\circ C$ としてから, $0^\circ C$ にてさらに 1 時間攪拌した。反応液に水 (5 ml) を加え $CHCl_3$ 抽出, 水洗, 無

水 Na_2SO_4 脱水，溶媒留去。残留物 (37.5 mg) の硝酸 (10 M) 水溶液 (1.5 ml) を室温にて 45 分間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え， CHCl_3 抽出，水洗，無水 Na_2SO_4 脱水，溶媒留去。残留物 (24.2 mg) は p -TLC (溶媒: ベンゼン: EtOAc = 1:4) に付し， 110α (10.0 mg, 0.0196 mmol) を淡黄色板状晶として得た。 (収率 32.7%) mp 144~147°C
 Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$: C, 63.07; H, 5.96; N, 5.45. Found: C, 63.11; H, 6.07; N, 5.30. MS m/z (%): 510 (M^+ , 10), 439 (46), 437 (27), 292 (13), 234 (44), 220 (100), 218 (39), 204 (28), 190 (16), 176 (15), 43 (77). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1715, 1655, 1645, 1610. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm (log } \epsilon)$: 270 (4.36), 368 (3.14). ^1H -NMR スペクトルの解析結果は Table 24 に， ^{13}C -NMR スペクトルの解析結果は Table 25 に示した。

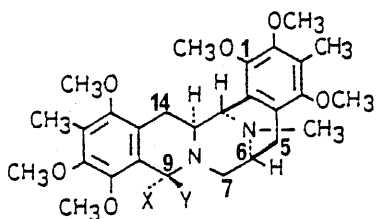
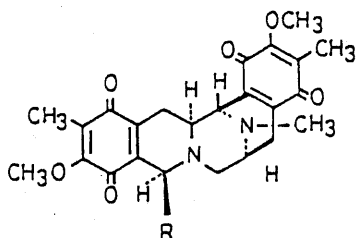
Butyl 2,11-Dimethoxy-3,12,16-trimethyl-1,4,10,13-tetraoxo-
(6 α ,9 α ,14 α ,15 α)-1,4,6,7,9,10,13,14,14a,15-decahydro-6,15-
imino-4H-isoquino[3,2-b][3]-benzazocine-9-carboxylate 111 α

88α (79.8 mg, 0.133 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (8 ml) 溶液に -78°C にて BBR_3 の CH_2Cl_2 (1 M) 溶液 (0.54 ml,

0.54 mmol) を加え、上記の部分脱メチル化に付し得た残留物 (84 mg) の硝酸 (10M) 水溶液 (4.5 ml) を室温にて 1 時間攪拌した。反応液は水 (10 ml) で希釈後、CHCl₃ 抽出、水洗、無水 Na₂SO₄ 脱水、溶媒留去。残留物 (41 mg) は *p*-TLC に付し 11/α (13.4 mg, 0.024 mmol) を黄色非晶形物質として得た。(収率 18.7%) 本品は非常に不安定であり、約 1 日で分解してしまふ。マスイスペクトルは全くピークを示さない。そこで精製後すばやく次のデータを測定した。IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1655. ¹H-NMR スペクトルの解析結果は Table 24 に、¹³C-NMR スペクトルの解析結果は Table 25 に示した。

Table 24 $^1\text{H-NMR}$ spectra of the pentacyclic acetates (in CDCl_3) δ

Compound.	109 α	109 β	110 α	111 α
5-8H	2.58 (17.6)	2.52 (18.1)	2.35 (21.0)	2.17 (20.8)
5- α H	2.99 (17.6, 8.1)	3.01 (18.1, 8.3)	2.69 (21.0, 7.1)	2.72 (20.8, 7.3)
6-H	3.16 (8.1, 2.0, 1.0, 0.5)	3.26 (8.3, 2.4, 2.2, 0.5)	3.11 (7.1, 2.7, 2.4, 0.5)	3.14 (7.3, 2.7, 2.4, 0.5)
7- α H	3.00 (10.1, 1.0)	2.90 (10.7, 2.2)	2.78 (10.7, 2.7)	2.78 (11.0, 2.7)
7- β H	3.01 (10.1, 2.0)	3.35 (10.7, 2.4)	3.04 (10.7, 2.4)	3.24 (11.0, 2.4)
9-H	3.85 (4.4, 3.7)	4.17 (6.1, 2.0)	3.61 (3.7, 2.9, 2.7)	3.85 (2.0)
14-8H	1.82 (14.4, 11.7)	2.44 (17.8, 10.0)	1.28 (17.1, 11.2, 2.7)	1.56 (18.1, 11.0, 2.0)
14- α H	3.09 (14.4, 2.2)	2.93 (17.8, 3.4)	2.82 (17.1, 2.7)	2.75 (18.1, 2.0)
14 α -H	2.82 (11.7, 2.2, 2.0)	3.55 (10.0, 3.4, 2.9)	2.69 (11.2, 2.7, 2.7)	2.73 (11.0, 2.2, 0.5)
15-H	4.03 (2.0, 0.5)	4.11 (2.9, 0.5)	3.96 (2.7, 0.5)	4.03 (2.2, 0.5)
O-CH ₂	3.66 (10.5, 4.4)	4.16 (12.7, 2.0)	3.87 (11.2, 2.9)	
	4.21 (10.5, 3.7)	4.54 (12.7, 7.6)	4.49 (11.2, 3.7)	
N-CH ₃	2.31,	2.27	2.25	2.24
O-CH ₃	3.63, 3.66, 3.74,	3.59, 3.68, 3.71,	3.98, 4.00	3.95, 4.01
	3.76, 3.80, 3.84	3.74, 3.80, 3.84		
C-CH ₃	2.17, 2.20	2.11, 2.14	1.94, 1.96	1.92, 1.93
OCOCH ₃	1.62,	1.99	1.75	
CO ₂ R				0.89 (t, 7.7)
				1.30 (m, 7.7)
				1.55 (m)
				4.03 (OCH)
				4.13 (OCH)

109 α : X = H, Y = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 109 β : X = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, Y = H110 α : R = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 111 α : R = $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$ Table 25 $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of the pentacyclic acetates (in CDCl_3)

Compound	109 α	109 β	110 α	111 α
C=C	151.1 (s) 151.0 (s) 149.2 (s) 149.2 (s) 147.3 (s) 145.8 (s) 126.2 (s) 125.6 (s) 125.3 (s) 125.2 (s) 123.4 (s) 123.0 (s)	151.1 (s) 151.2 (s) 148.9 (s) 148.7 (s) 147.8 (s) 144.9 (s) 126.2 (s) 126.2 (s) 124.6 (s) 124.0 (s) 123.5 (s) 123.4 (s)	186.6 (s) 185.9 (s) 182.9 (s) 181.8 (s) 155.7 (s) 155.2 (s) 143.7 (s) 142.3 (s) 126.8 (s) 135.6 (s) 128.5 (s) 128.5 (s)	186.8 (s) 186.2 (s) 182.9 (s) 181.7 (s) 155.4 (s) 155.3 (s) 143.1 (s) 140.8 (s) 135.8 (s) 134.8 (s) 128.7 (s) 128.5 (s)
C-5	22.5 (t)	22.2 (t)	22.4 (t)	22.5 (t)
C-6	53.1 (d)	52.5 (d)	52.4 (d)	52.3 (d)
C-7	61.2 (t)	58.6 (t)	59.2 (t)	60.4 (t)
C-9	60.3 (d)	56.6 (d)	57.7 (d)	63.0 (d)
C-14	26.9 (t)	25.2 (t)	26.2 (t)	26.2 (t)
C-14a	60.0 (d)	54.5 (d)	55.0 (d)	54.8 (d)
C-15	57.9 (d)	57.5 (d)	57.6 (d)	58.1 (d)
N-CH ₃	41.3 (q)	41.8 (q)	41.1 (q)	41.1 (q)
O-CH ₂	60.1 (q) 59.9 (q) 59.9 (q) 59.8 (q) 59.4 (q) 59.6 (q) 59.5 (q)	60.1 (q) 60.0 (q) 59.8 (q) 59.4 (q) 59.4 (q) 59.3 (q)	60.9 (q) 60.9 (q) 60.9 (q) 60.9 (q) 60.9 (q)	60.9 (q) 60.9 (q) 60.9 (q) 60.9 (q)
C-CH ₃	9.2 (q) 9.2 (q)	9.3 (q) 9.1 (q)	8.8 (q) 8.6 (q)	8.7 (q) 8.7 (q)
O-CH ₂	67.6 (t)	63.5 (t)	63.4 (t)	
OCOCH ₃	170.6 (s)	170.5 (s)	170.0 (s)	
OCOCH ₃	20.4 (q)	21.1 (q)	20.6 (q)	
CO ₂ R				169.9 (s) 65.4 (t) 30.5 (t) 19.0 (t) 13.6 (q)

* = Quinone-carbonyl

第三節 サフラマイシン D の構造決定

サフラマイシン D 112 のデータ：脚注 21

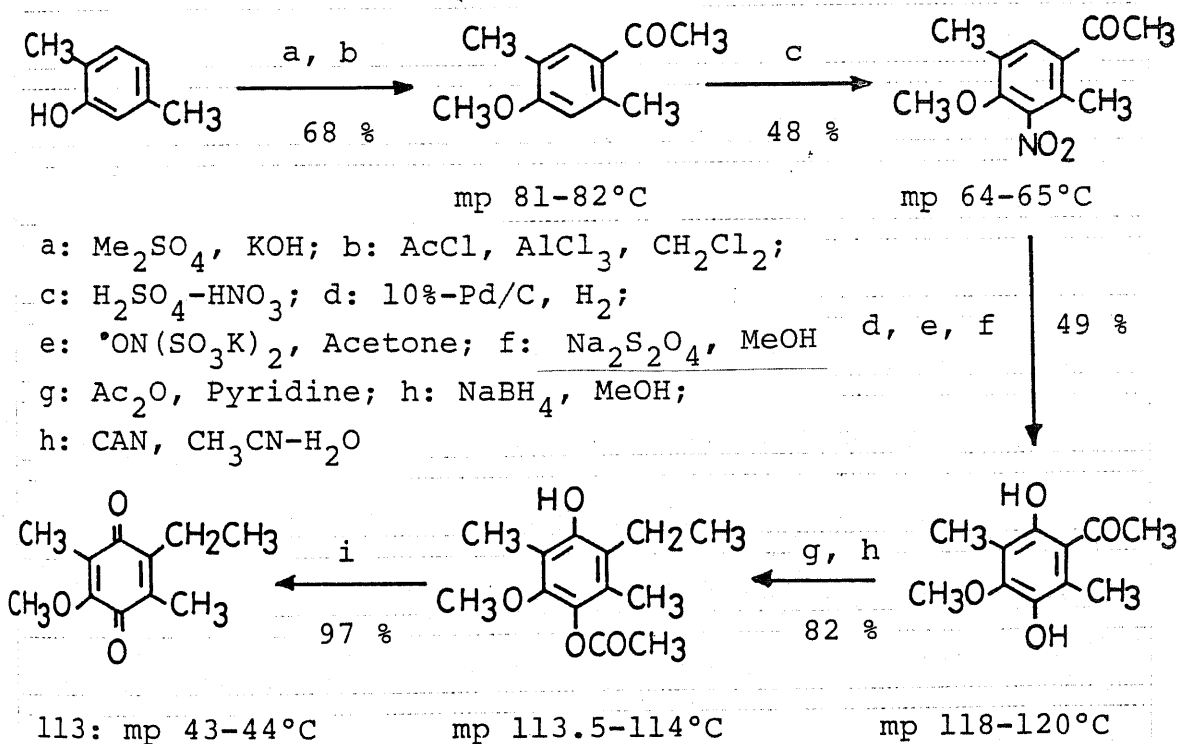
mp $150\sim 154^{\circ}\text{C}$: Anal. Calcd : $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 60.75 ; H, 5.65 ; N, 7.59. Found : C, 60.48 ; H, 5.68 ; N, 7.59. MS m/z 553 (M^+ , 3), 453 (12), 319 (100), 236 (100), 220 (72), 218 (36). High-resolution MS : Calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$: 553.2058. Found : 553.2052. Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$: 455.1816. Found : 455.1796. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$: 319.1291. Found : 319.1271. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 236.0921. Found : 236.0920. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3560, 3400, 1720, 1685, 1660, 1630. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 243 (4.13), 274 (4.24), 369 (3.75). $[\alpha]_D^{20}$: +141.0° ($c=1.0$, MeOH). CD (MeOH) $[\theta] (\text{nm})$: +5,900 (223),

脚注 21 : 112 は新井，高橋らにより *Streptomyces lavendulae* No. 314 株の培養液 (3000 l) から抽出される塩基性成分 (27.5g) を SiO_2 カラムクロマト，セファデックス LH-20， p -TLC に付し単離される微量塩基 (66mg) である。(詳細は，高橋勝弘：学位論文：名古屋市立大学，pp 10~16) 今回は，そのうち 5mg の淡黄色板状晶を分与していただき，各種データを測定した。

-5,600 (244), -5,100 (250), -15,900 (267), +500 (294), 0 (306),
+4,600 (373). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) の解析結果は Table 12
に, $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは Table 13 に示した。

5-Ethyl-2-methoxy-3,6-dimethyl-1,4-benzoguinone 113

本品は当研究室, 北原嘉泰博士により, 2,5-ジメチルフェノールから9工程で合成された。(Chart 45)⁶⁸⁾



2,5-Dihydroxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyde 114

3,4-Dimethoxy-2-methylphenol⁶⁹⁾ (914mg, 5.44mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液に氷冷下四塩化チタン (0.2mL, 1.09mmol) を5分間で滴下したのち, α, α -ジクロロメチルメチルエーテル (0.5mL, 5.33mM) を25分かけて滴下した。その後室温にて10分間攪拌してからさらに 35°C で10分間攪拌した。反応液は氷水 (20mL) にあけ, CH_2Cl_2 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒留去。残留物 (920mg) は SiO_2 (30g) のカラムクロマトに付しヘキサン: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4:1 \sim 1:1$ 溶出部は Et_2O から結晶化して 2-hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methylbenzaldehyde (661mg, 3.37mmol) を無色針状晶として得た。(収率 62%)

mp $68.5 \sim 70.5^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61.21; H, 6.17.

Found: C, 61.29; H, 6.23. MS m/z (%): 196(100), 181(53), 153

(12), 125(10), 107(7). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2900, 2830, 1640,

1610. UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 354 (3.63), 277 (4.03), 234 (4.08).

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ : 2.05 (3H, s, C- CH_3), 3.75 (3H, s, O CH_3),

3.80 (3H, s, O CH_3), 6.75 (1H, s, Ar-H), 9.60 (1H, s, CHO), 11.10

(1H, s, OH).

況に 2-hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methylbenzaldehyde (784mg, 4mmol) のアセトニトリル (15mL) 溶液に氷冷下 CAN (6.56g) の水 (15mL) 溶液を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応液に水 (50mL) を加え、EtOAc 抽出，水洗，無水 Na_2SO_4 脱水，溶媒留去。残留物 (652mg) の MeOH (5mL) 溶液にハイドロサルファイトナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$: 1.74g) の水 (5mL) 溶液を加え室温にて 10 分間攪拌した。反応液に水 (20mL) を加え EtOAc 抽出，水洗，無水 Na_2SO_4 脱水，溶媒留去。残留物は SiO_2 のショートカラムに付しベンゼン溶出部を EtOAc より結晶化してヒドロキノン (238.8mg, 1.31mmol) を淡黄色針状晶として得た。(収率 32.8%)

mp 122-123°C : Anal. Calcd, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 59.33; H, 5.53.

Found: C, 59.46; H, 5.58. MS m/z (%): 182 (M^+ , 100), 167 (18), 83 (56), 55 (11). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410, 1640. UV λ_{max} nm

(log ϵ): 237 (4.09), 275 (4.01), 369 (3.62). $^1\text{H-NMR}$ (60MHz)

δ : 2.18 (3H, s, C-CH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 5.65 (1H, s, OH), 6.88 (1H, s, ArH), 10.61 (1H, s, CHO), 12.02 (1H, s).

第三章 実験の部

2,5-ヒペラジンジオン誘導体 115a-e の合成

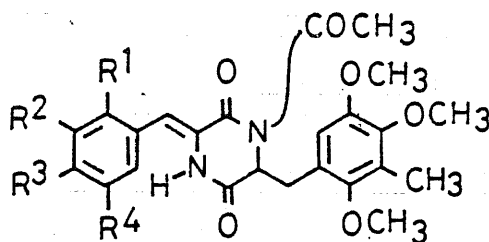
42 の合成法に従い, (p 95). 種々のアルデヒド (0.5 mmol : 脚注 22) と 41 (196 mg , 0.5 mmol) の無水 DMF (1 ml) 溶液に $t\text{-BuOK}$ の $t\text{-BuOH}$ (0.5 N) 溶液 (1 ml) を加え 24 時間攪拌して合成した。収率および各スペクトルデータは Table 26 に示した。

脚注 22: 2-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-3-methylbenzaldehyde:

対応するフェノール (p 183) のベンジル化 (NaH , BnBr , DMF) により 86% の収率で得た。mp $62\text{--}63^\circ\text{C}$ 。

4-Benzoyloxy-2,4-dimethoxy-3-methylbenzaldehyde: 対応するフェノール ²¹⁾ のベンジル化 (K_2CO_3 , BnBr , アセトン) により 88% の収率で得た。無色非晶形物質。

2-Benzoyloxy-3,5-dimethoxy-4-methylbenzaldehyde: 対応するフェノール ⁷⁰⁾ のベンジル化 (NaH , BnBr , DMF) により 97% の収率で得た。mp $70.5\text{--}71^\circ\text{C}$; 3-methoxy-4-methylbenzaldehyde ^{7a)} および 2,3,5-trimethoxy-4-methylbenzaldehyde ^{7c)} は既知物質である。



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
115a	OBn	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
115b	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
115c	H	OCH ₃	CH ₃	H
115d	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
115e	OBn	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃

Table 26 (Z)-1-Acetyl-3-arylidene-6-arylmethyl-2,5-piperazinediones prepared

	(115a)	(115b)	(115c)	(115d)	(115e)
Yield(%)	84	70	58	78	67
mp (°C)	142-143.5	145-146.5	129.5-131	137-138.5	131-132
Anal. Calcd. for	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ O ₉ · 1/6 H ₂ O	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ O ₉	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₇	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₉	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ O ₉
Found	C, 66.55, H, 6.22, N, 4.44	C, 66.00, H, 6.19, N, 4.53	C, 64.71, H, 6.27, N, 5.81	C, 61.98, H, 6.32, N, 5.16	C, 66.00, H, 6.19, N, 4.53
MS m/z (%)	618 (M ⁺ , 18), 195 (100)	618 (M ⁺ , 14), 195 (100)	482 (M ⁺ , 15), 195 (100)	542 (M ⁺ , 18), 195 (100)	618 (M ⁺ , 15), 195 (100)
IR ν _{max} cm ⁻¹	3305, 1705, 1645	3230, 1705, 1690, 1640	3160, 1690, 1675, 1620	3150, 1700, 1680, 1630	3160, 1700, 1680, 1630
UV λ _{nm} (log ε)	258 (4.06), 294 (3.90) 336 (4.13)	256 (4.06), 294 (3.95) 332 (4.16)	287 (3.91), 336 (4.20)	284 (3.89), 330 (4.17)	329 (4.14)
¹ H-NMR (100MHz)					
Ar-CH ₃	2.01, 2.07	2.05, 2.16	1.99, 2.17	2.02, 2.12	2.00, 2.14
COCH ₃	2.58	2.58	2.57	2.59	2.56
O-CH ₃	3.19, 3.49, 3.67 3.79, 3.96	3.19, 3.46, 3.50 3.68, 3.84	3.51, 3.55, 3.63 3.81	3.26, 3.51, 3.64 3.66, 3.82, 3.89	3.26, 3.49, 3.64 3.82, 3.88
OCH ₂ C ₆ H ₅	4.55 (2H, s)	5.07 (1H, d, J, 12Hz) 5.39 (1H, d, J, 12Hz)			4.59 (1H, d, J, 12Hz) 4.93 (1H, d, J, 12Hz)
C ² =CH, Ar-H	7.26 (5H, s) 6.13, 6.25, 6.46	7.24-7.60 (5H, m) 6.15, 6.23, 6.54	6.32, 6.49 6.61 (1H, d, J, 2Hz) 6.44 (1H, dd, J, 8, 2Hz) 7.09 (1H, d, J, 8Hz)	6.20, 6.29, 6.31	6.17, 6.22, 6.26
NH	8.88	9.02	7.67	9.11	8.87
C ⁶ -H	5.27 (1H, dd, J, 8, 3Hz)	5.34 (1H, dd, J, 6, 4Hz)	5.33 (1H, dd, J, 6, 4Hz)	5.29 (1H, dd, J, 6, 4Hz)	5.26 (1H, dd, J, 6, 4Hz)
C ⁶ -CH ₂	2.86 (1H, dd, J, 14, 3Hz) 3.27 (1H, dd, J, 14, 8Hz)	2.85 (1H, dd, J, 14, 6Hz) 3.40 (1H, dd, J, 14, 4Hz)	3.09 (1H, dd, J, 14, 4Hz) 3.31 (1H, dd, J, 14, 6Hz)	2.93 (1H, dd, J, 14, 4Hz) 3.66 (1H, dd, J, 14, 6Hz)	2.89 (1H, dd, J, 14, 4Hz) 3.29 (1H, dd, J, 14, 6Hz)

三環系化合物群, 116a, b および 117a-c

(E)-11-Acetyl-3-phenylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-7,9,10-trimethoxy-8-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine 116a: 69 (57.4mg, 0.1mmol) の無水ヒンジン (1ml) 溶液に Ac₂O (0.5ml) を加え, 室温にて / 時間放置後, 常法処理し得た残留物 (61mg) は,

CH_2Cl_2 - Et_2O より結晶化して 116a (48 mg, 0.078 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 78%) mp $235.5 \sim 237^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 68.16; H, 6.54; N, 4.54. Found: C, 68.09; H, 6.49; N, 4.54. MS m/z (%) 616 (M^+ , 100), 559 (6), 483 (8), 277 (23), 276 (16), 235 (14), 234 (53), 220 (10), 204 (18), 195 (8), 91 (23). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1665, 1635. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \text{ nm}$ ($\log \epsilon$): 276 (4.21), 305 (4.05). $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 27 に示した。

(E)-11-Formyl-3-phenylmethyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethylene)-7,9,10-trimethoxy-8-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine 116b: 69 (114.8 mg, 0.2 mmol) のベンゼン (20 mL) 溶液にギ酸 (0.8 mL) を加え 4 時間煮沸還流した。反応液は 5% NaHCO_3 水溶液にて洗, 無水 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去。残留物 (97 mg) はベンゼンから結晶化して 116b (60.8 mg, 0.1 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 51%) mp $230 \sim 232^\circ\text{C}$, Anal. Calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 66.76; H, 6.43; N, 4.58. Found: C, 66.95; H, 6.30; N, 4.47. MS m/z (%): 602 (M^+ , 100), 480 (8), 263 (16), 262 (24), 248 (8), 234 (24), 214 (14), 91 (20). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1670, 1635. UV λ_{max}

274 (4.20), 303 (4.04). $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析結果は Table 27 に示した。

Table 27 $^1\text{H-NMR}$ spectra of the tricyclic lactams (in CDCl_3)

Compound	116a	116b	
		major	minor
1-H	7.21	6.51	5.90
$\text{C}^2=\text{CH}$	6.12	6.13	6.00
5-H	5.02 (5.5)	4.86 (5.9)	5.54 (5.9)
6- H_2	3.10 (16.5, 5.5)	3.11 (16.9, 5.9)	3.07 (16.5, 5.5)
	3.53 (16.5)	3.56 (16.9)	3.55 (16.5)
N- CH_2	4.54 (16.5)	4.52 (16.1)	4.73 (16.5)
	5.69 (16.5)	5.70 (16.1)	5.39 (16.5)
C- CH_3	2.16, 2.19	2.17, 2.20	2.18, 2.20
O- CH_3	2.84, 2.98,	2.86, 3.00,	2.97, 3.22,
	3.45, 3.70,	3.45, 3.69,	3.45, 3.67,
	3.80, 4.04	3.80, 4.04	3.80, 3.81
CHO	-----	8.29	8.51
COCH ₃	2.25	-----	-----
Arom-H	7.61	7.60	7.36
NCH ₂ Ph	6.66-6.68 (2H, m)	6.67-6.69 (2H, m)	6.52-6.79 (2H, m)
	7.01-7.09 (3H, m)	7.02-7.10 (3H, m)	7.02-7.10 (3H, m)

3-Acetyl-2-(2,4,5-trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-7,9,10-trimethoxy-8,11-dimethyl-(1 α , 2 α , 5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine
 117a: 72 (27mg, 0.056mmol) の無水ピロリジン (0.4ml) 溶液に Ac₂O (0.2ml) を加え室温にて1時間放置した。常法処理後の残留物 (30mg) は SiO_2 (3g) のカラムクロマトに付し $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$ 溶出部をアセトン- Et_2O より結晶化して 117a (23mg, 0.0436mmol) を無色針状晶として得た。mp 173-175°C.
 Anal. Calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 65.89; H, 7.63; N, 5.30. Found: C, 65.90; H, 7.69; N, 5.25. MS m/z (%): 528 (M^+ , 2), 333

(15), 262(3), 249(17), 248(100), 218(9). IR $\lambda_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1650, 1590. UV $\lambda_{\max} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 228(4.35), 281(3.64). $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ : 1.40(3H, s, COCH_3), 2.18(3H, s, C-CH_3), 2.22(3H, s, C-CH_3), 2.36(3H, s, NCH_3), 3.70(3H, s, OCH_3), 3.71(3H, s, OCH_3), 3.72(3H, s, OCH_3), 3.74(3H, s, OCH_3), 3.79(3H, s, OCH_3), 3.87(3H, s, OCH_3), 6.30(1H, s, Ar-H).

2-(2,4,5-Trimethoxy-3-methylphenylmethyl)-7,9,10-trimethoxy-3,8,11-trimethyl-(1 α , 2 α , 5 α)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine 117b: 72 (48.6mg, 0.1mmol) のギ酸(0.19mL) 溶液に外浴50~60°Cにて37%ホルムアルデヒド水溶液(0.16mL)を加え、その後70°Cにて1時間加熱撹拌した。常法処理後の残留物(45mg)は、EtOAc-Et₂Oより結晶化して117b(33.6mg, 0.067mmol)を無色板状晶として得た。(収率67%) mp 143-145°C, Anal. Calcd C₂₈H₄₀N₂O₆: C, 67.17; H, 8.05; N, 5.60; Found: C, 67.16; H, 8.27; N, 5.53. MS m/z (%): 500 (M⁺, 0.3), 305(100), 262(9), 250(13), 248(17), 218(7). IR $\lambda_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1590, 1480, 1455, 1405. UV $\lambda_{\max} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 224(4.32), 280(3.58). $^1\text{H-NMR}$ (60MHz) δ : 1.99(3H, s, N-CH₃), 2.18(3H, s, C-CH₃), 2.21(3H, s, C-CH₃), 2.33(3H, s, N-CH₃),

3.66 (3H, s, OCH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 6.81 (1H, s, Ar-H).

アミド 117c: 76c (262 mg, 0.389 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.8 mL) を加え外浴 70°C に 1 時間撹拌した。反応液は減圧にて濃縮後、得られる残留物の無水 CH_2Cl_2 (8 mL) 溶液に NEt_3 (112 μL , 0.8 mmol) および DMAP (97.8 mg, 0.8 mmol) を加えたのち、クロル炭酸イソプロピル (182 μL , 1.6 mmol) を加えて室温にて 1 時間撹拌した。常法処理後の残留物 (372 mg) は SiO_2 (16 g) のカラミクロマトに付し CH_2Cl_2 : MeOH = 30:1 溶出部を EtOAc-Et₂O から結晶化して 117c (162.5 mg, 0.258 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 65%) mp $162.5 \sim 164^\circ\text{C}$; Anal. Calcd $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 62.94; H, 7.52; N, 6.77. Found: C, 62.55; H, 7.93; N, 6.31. MS m/z (%): 629 (M^+ , 2), 248 (100). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3320, 1720, 1705, 1645. UV $\lambda_{\text{max}} \text{ nm} (\log \epsilon)$: 226 (4.41), 280 (3.74). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 1.16 (3H, d, CH-CH_3), 1.17 (3H, d, CH-CH_3), 2.18 (3H, s, C-CH_3), 2.21 (3H, s, C-CH_3), 2.33 (3H, s, NCH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.76 (2H, s, COCH_2), 3.77 (3H,

s. OCH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.82 (1H, sep, CH), 5.27 (1H, s, NH), 6.33 (1H, s, Ar-H).

五環系化合物群. 118 β および 119 α, β

1. 2, 4, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6 α , 9 β , 14 α , 15 α)-6, 7, 9, 14, 14 α , 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isoguino[3, 2-b][3]-benzazocine-9-carboxylic acid, 118 β

88 β (86.8 mg, 0.145 mmol) の 95% EtOH 水溶液 (20 ml) に 85% 水酸化カリウム (22 mg) を加えたのち, Ar 気流中 24 時間加熱還流した。反応液に水 (20 ml) を加え, 2N 塩酸水溶液にて pH=7 とし, 1 から CHCl_3 抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 脱水, 溶媒除去。結晶状残留物 (71 mg) はアセトン- CHCl_3 から再結晶して 118 β (59.0 mg, 1.089 mmol) を無色針状晶として得た。(収率 75%) mp 209-211°C (dec).

Anal. Calcd $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$: C, 63.77; H, 7.09; N, 5.13.

Found: C, 63.47; H, 7.10; N, 4.95. MS m/z (%): 542 (M^+ , 4),

498 (12), 497 (25), 263 (17), 250 (17), 249 (49), 248 (100), 218

(12). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3600-3200, 1700, 1590. UV $\lambda_{\text{max nm}}$

(log ϵ): 228 (4.28), 272 sh (3.20), 280 (3.27). $^1\text{H-NMR}$ δ

ペクトルの解析結果は Table 28 に示した。

9-Aminomethyl-1, 2, 4, 10, 11, 13-hexamethoxy-3, 12, 16-trimethyl-(6 α , 9 α or 9 β , 14 α , 15 α)-6, 7, 9, 14, 14a, 15-hexahydro-6, 15-imino-5H-isoquinoline-
[3, 7-b][3]benzazocine acetate 119 α or 119 β

対応するアミン 96 を無水ピリジン中 Ac₂O を用いてアセチル化して合成した。(収率 70 ~ 80 %)

119 α : mp 152-153.5°C, Anal. Calcd C₃₁H₄₃N₃O₇ · 1/4 H₂O: C, 64.84; H, 7.64; N, 7.32. Found: C, 64.81; H, 7.78; N, 7.22. MS m/z (%): 569 (M⁺, 0.1), 497 (100), 248 (33), 218 (9). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3380, 1675. UV λ_{max} nm (log ϵ): 226 (4.34), 272 (3.19), 279 (3.25).

119 β : mp 172.5~174°C, Anal. Calcd C₃₁H₄₃N₃O₇ · 1/5 H₂O: C, 64.95; H, 7.63; N, 7.33. Found: C, 64.92; H, 7.75; N, 7.22. MS m/z (%): 569 (M⁺, 0.1), 498 (33), 497 (100), 248 (39), 218 (10). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3310, 1665, 1645. UV λ_{max} nm (log ϵ): 225 (4.32), 273 (3.36), 280 (3.35).

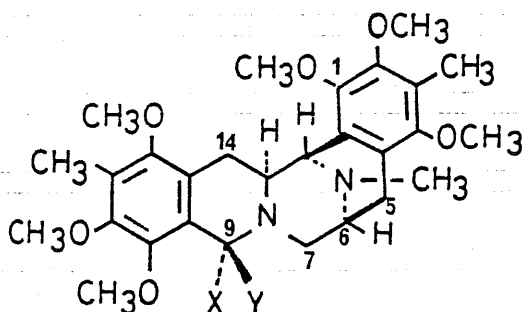
いずれの化合物とも ¹H-NMR スペクトルの解析結果は Table 28 に, また ¹³C-NMR は Table 29 に示した。

Table 28 ^1H -NMR spectra of the pentacyclic compounds (in CDCl_3) δ

Compound	118 β	119 α	119 β
5- β H	2.73 (18.3)	2.54 (17.1)	2.55 (18.3)
5- α H	3.14 (18.3, 8.3)	3.00 (17.1, 9.3)	3.02 (18.3, 8.1)
6-H	4.00 (8.3, 2.4, 2.0, 0.5)	3.19 (9.3, 7, 7, 0.5)	3.34 (8.1, 2.4, 2.2, 0.5)
7- α H	3.10 (11.5, 2.0)	2.96 (br)	2.84 (10.5, 2.2)
7- β H	3.54 (11.5, 2.4)		3.79 (10.5, 2.4)
9-H	4.50	3.65 (3.7, 1.7)	3.96 (6.8, 4.2)
14- β H	2.23 (17.3, 10.5)	1.77 (15.9, 12.1)	2.55 (18.1, 9.3)
14- α H	3.01 (17.3, 4.4)	3.10 (15.9, 2.7)	2.88 (18.1, 6.1)
14a-H	4.33 (10.5, 4.4, 2.0)	2.89 (12.1, 2.7, 2.7)	3.69 (9.3, 6.1, 2.4)
15-H	4.45 (2.0, 0.5)	4.07 (2.7, 0.5)	4.17 (2.4, 0.5)
N- CH_2		3.05 (13.2, 3.7, 1.5)	3.37 (12.7, 6.8, ?)
		3.65 (13.2, 9.0, 1.7)	3.60 (12.7, 4.2, ?)
N-H		5.46 (9.0, 1.5)	6.29 (br)
N- CH_3	2.35	2.37	2.32
O- CH_3	3.59, 3.71, 3.71, 3.72, 3.79, 3.81	3.59, 3.72, 3.73, 3.77, 3.86, 3.86	3.59, 3.67, 3.74, 3.74, 3.81, 3.83
C- CH_3	2.12, 2.16	2.13, 2.20	2.10, 2.14
CO- CH_3		1.33	1.88
CO $_2$ H	17.31		

Table 29 ^{13}C -NMR spectra of the pentacyclic amides

Compound	119 α	119 β
Ar-C	151.1 (s)	152.2 (s)
	150.7 (s)	151.3 (s)
	149.4 (s)	149.2 (s)
	149.1 (s)	148.9 (s)
	147.7 (s)	147.8 (s)
	145.9 (s)	144.6 (s)
	126.0 (s)	128.0 (s)
	125.0 (s)	124.0 (s)
	124.8 (s)	123.9 (s)
	124.5 (s)	123.6 (s)
	123.6 (s)	123.6 (s)
	123.5 (s)	123.1 (s)
C-5	22.7 (t)	22.6 (t)
C-6	52.8 (d)	52.6 (d)
C-7	60.1 (t)	59.5 (t)
C-9	58.8 (d)	56.8 (d)
C-14	26.4 (t)	24.5 (t)
C-14a	57.8 (d)	53.4 (d)
C-15	57.4 (d)	57.3 (d)
N- CH_3	41.5 (q)	41.3 (q)
O- CH_3	60.4 (q)	60.5 (q)
	60.1 (q)	60.2 (q)
	60.0 (q)	60.0 (q)
	59.8 (q)	59.8 (q)
	59.8 (q)	59.5 (q)
	59.5 (q)	59.4 (q)
C- CH_3	9.2 (q)	9.4 (q)
	9.1 (q)	9.2 (q)
C ⁹ - CH_2	43.2 (t)	39.7 (t)
NHCO	169.0 (s)	170.0 (s)
CO- CH_3	22.6 (q)	23.4 (q)

118 β : X = CO_2H , Y = H119 α : X = H,Y = $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ 119 β : X = $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$

Y = H

REFERENCES

- 1) a) R. Thomson, "Naturally Occurring Quinones", 2nd ed. (1971). Academic Press.
b) "Biochemistry of Quinones", (R. A. Morton ed.), 1965, Academic Press.
c) "The Chemistry of the Quinonoid Compounds", Part 1 and 2 (S. Patai ed.) 1974, Wiley.
- 2) T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, A. Matsumae, K. Kanamori, T. Shima, and T. Hoshi, J. Antibiot., Ser. A9, 141 (1956).
- 3) "Mitomycin C; Current Status and New Development", S. K. Carter, S. T. Crooke, eds. 1979, Academic Press.
- 4) a) R. W. Frank, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 38, 1 (1979).
b) T. Oonuma and Y. Ban, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi, 38, 1053 (1980).
c) S. J. Danishefsky and M. Egbertson, J. Am. Chem. Soc., 108, 4648 (1986).
d) J. R. Luly and H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 105, 2859 (1983).
- 5) Y. Kishi, J. Nat. Prod., 42, 549 (1979) and references therein.
- 6) T. Arai and A. Kubo, "The Alkaloids", Vol. 21, ed. by A. Brossi, Academic Press, Inc., New York, pp 55-100 (1983).
- 7) a) H. Fukumi, H. Kurihara, and H. Mishima, Chem. Pharm. Bull., 26, 2715 (1978); A. McKillop, S. P. Brown, Synth. Commun., 17, 657 (1987).
b) A. Kubo, S. Nakahara, R. Iwata, K. Takahashi, and T. Arai, Tetrahedron Lett., 21, 3207 (1980).
c) K. Matsuo, M. Okumura, and K. Tanaka, Chem. Lett., 1339 (1982). Idem., Chem. Pharm. Bull., 30, 4170 (1982).
d) S. Danishefsky, E. Berman, R. Cvetovich, and J. Minamikawa, Tetrahedron Lett., 21, 4819 (1980).
e) A. Kubo, S. Nakahara, Chem. Pharm. Bull., 29, 595 (1981).
f) A. Kubo, S. Nakahara, K. Inaba, and Y. Kitahara, Chem. Pharm. Bull., 33, 2582 (1985). Idem., Chem. Pharm. Bull., 34, 4056 (1986).

- g) S. Iyer and L. S. Liebeskind, J. Am. Chem. Soc., 109, 2759 (1987).
- 8) a) J. Sygusch, F. Brisse, S. Hanessian, D. Kluepfel, Tetrahedron Lett., 4021 (1974); *Erratta*: ibid., 170 (1975); J. Sygusch, F. Brisse, S. Hanessian, Acta. Crystallogr., Sect. B. 32, 1139 (1976); D. Kluepfel, H.A. Baker, G. Piattoni, S. N. Sehgal, A. Sidorowicz, S. Kartar, C. Vezina, J. Antibiot., 28, 497 (1975).
- b) M. J. Zmijewski Jr, M. J. Goebel, J. Antibiot., 35, 524 (1982); T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata, H. Okazaki, M. Sawada, and K. Ando, J. Antibiot., 35, 771 (1982); T. Hayashi and Y. Nawata, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 335 (1982).
- 9) a) D. A. Evans and S. A. Biller, Tetrahedron Lett., 26, 1907 (1985); *Idem.*, ibid., 26, 1911 (1985).
- b) S. Danishefsky, B. T. O'Neill, E. Taniyama, and K. Vaughan, Tetrahedron Lett., 25, 4199 (1984); S. Danishefsky and B. T. O'Neill, ibid., 25, 4203 (1984).
- c) T. Fukuyama and A. A. Laird, Tetrahedron Lett., 27, 6173 (1986).
- 10) a) D. A. Evans, C. R. Illing, and J. C. Saddler, J. Am. Chem. Soc., 108, 2478 (1986).
- b) T. Fukuyama, L. Li, A. A. Laird, and R. K. Frank, J. Am. Chem. Soc., 109, 1587 (1987).
- 11) T. Arai, K. Takahashi, S. Nakahara, and A. Kubo, Experientia, 36, 1025 (1980).
- 12) T. Arai, K. Takahashi, A. Kubo, S. Nakahara, S. Sato, K. Aiba, and C. Tamura, Tetrahedron Lett., 2355 (1979).
- 13) K. Yazawa, K. Takahashi, Y. Mikami, T. Arai, N. Saito, and A. Kubo, J. Antibiot., 39, 1639 (1986).
- 14) J. W. Lown, C. C. Hanstock, A. V. Joshua, T. Arai, and K. Takahashi, J. Antibiot., 36, 1184 (1983).
- 15) J. W. Lown, A. V. Joshua, and J. S. Lee, Biochemistry, 21, 419 (1982)

- 16) a) T. Arai, K. Yazawa, K. Takahashi, A. Maeda, and Y. Mikami, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28, 5 (1985).
b) Y. Mikami, K. Takahashi, K. Yazawa, T. Arai, M. Namikoshi, S. Iwasaki, and S. Okuda, *J. Biol. Chem.*, 260, 344 (1985).
- 17) J. M. Frinke and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 265 (1982).
- 18) a) Y. Ikeda, H. Idemoto, F. Hirayama, K. Yamamoto, K. Iwao, T. Asao, and Munakata, *J. Antibiot.*, 36, 1279 (1983); Y. Ikeda, H. Matsuki, T. Ogawa, and T. Munakata, *J. Antibiot.*, 36, 1284 (1983); Y. Ikeda, Y. Shimada, K. Honjo, T. Okumoto, and T. Munakata, *J. Antibiot.*, 36, 1290 (1983).
b) E. Meyers, R. Cooper, W. H. Trejo, N. Georgopapadakou, and R. B. Sykes, *J. Antibiot.*, 36, 190 (1983); R. Cooper and S. Unger, *J. Antibiot.*, 38, 24 (1985).
- 19) W. T. Kienast, H. Irschick, V. Wray, H. Augustiniak, H. Reichenbach, and G. Höfle, 15th IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products. (Netherlands) 17-22, August (1986); Abstr., PA 109.
- 20) a) H. Kurihara and H. Mishima, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3639 (1982).
b) Idem., *Heterocycles*, 17, 191 (1982).
c) H. Kurihara, H. Mishima, and M. Arai, *Heterocycles*, 24, 1549 (1986).
- 21) T. Fukuyama and R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4957 (1982).
- 22) A. Kubo, N. Saito, H. Yamato, and Y. Kawakami, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2525 (1987).
- 23) S. Nakatsuka and T. Goto, *Heterocycles*, 21, 61 (1984).
- 24) C. Gallina and A. Liberatori, *Tetrahedron Lett.*, 1135 (1973); Idem., *Tetrahedron*, 30, 667 (1974).
- 25) R. Sasaki, *Chem. Ber.*, 54, 163 (1921).
- 26) a) E. B. Vliet, "Organic Syntheses", Coll. Vol. I, 317.
b) T. R. Govindachari, K. Nagarajan, and P. C. Partharathy, *J. Chem. Soc.*, 548 (1957).
- 27) D. L. Flynn, R. E. Zelle, and P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, 48,

- 2424 (1983).
- 28) A. E. A. Perter and P. G. Sammers, J. Chem. Soc., 2530 (1970).
- 29) K. W. Blake and P. G. Sammers, J. Chem. Soc., 980 (1970).
- 30) 9-BBN: S. Krishnamurthy and H. C. Brown, J. Org. Chem., 40, 1865 (1975); NaBH_3CN : R. O. Huchins and D. Kandasamy, J. Org. Chem., 40, 2530 (1975); $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$: J. L. Luche, J. Am. Chem. Soc., 100, 2226 (1978); $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$: T. Nakata, Yakugaku Zasshi, 105, 619 (1985).
- 31) a) M. I. Jones, C. Froussions, and D. A. Evans, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 472 (1976).
b) Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama, Synthesis, 738 (1984).
c) B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, J. Org. Chem. 44, 3442 (1979).
- 32) A. Kubo, N. Saito, M. Nakamura, K. Ogata, and S. Sakai, Heterocycles, 26, 1765 (1987).
- 33) D. M. Harrison and R. B. Sharma, Tetrahedron Lett., 27, 521 (1986).
- 34) S. Shiotani and K. Mitsuhashi, Yakugaku Zasshi., 86, 169 (1966).
- 35) J. C. Sheehan and V. S. Frank, J. Am. Chem. Soc., 71, 1856 (1949).
- 36) A. Kubo, N. Saito, N. Kawakami, Y. Matsuyama, and T. Miwa, Synthesis, 824 (1987).
- 37) W. M. Whaley and T. R. Govindachari, Org. Reaction, 6, 151 (1951).
- 38) a) A. T. Stewart Jr and C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 77, 1098 (1955).
b) J. P. Quintard, B. Elissondo, B. Jousseume, Synthesis, 495 (1984).
- 39) S. Nakatsuka, H. Miyazaki, K. Teranishi, and T. Goto, Tetrahedron Lett., 27, 2391 (1986).
- 40) a) T. R. Kelly, T. E. Schmidt, and T. G. Haggerty, Synthesis, 544 (1972).
b) F. J. Wolf and J. Weiyldard, Org. Syhth., Coll. Vol. IV, 124 (1963).

- 41) E. Wenkert and B. Wiekberg, J. Am. Chem. Soc., 84, 4914 (1962).
- 42) a) K. Soai, A. Ookawa, and K. Kato, Bull. Chem. Soc., *Jpn.*, 55, 1671 (1982).
b) G. E. Keck and E. J. Enholm, J. Org. Chem., 50, 147 (1985).
- 43) a) J. P. H. Verheyden and J. G. Maffatt, J. Org. Chem., 37, 2289 (1972).
b) E. J. Corey, C. U. Kim, and M. Takeda, Tetrahedron Lett., 42, 4339 (1972).
- 44) O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981).
- 45) H. C. J. Ottenheijm and M. Tuhuis, Synthesis, 163 (1975); Idem., Org. Synth., 61, 1.
- 46) a) P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, and N. Castagnoli Jr, J. Org. Chem., 41, 3627 (1976).
b) C. D. Synder and H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 94, 227 (1972),
c) A. Kubo, Y. Kitahara, S. Nakahara, and R. Numata, Chem. Pharm. Bull., 31, 341 (1983).
- 47) Y. Takeuchi, M. Sudanim and E. Yoshii, J. Org. Chem., 48, 4151 (1983).
- 48) J. W. Lown, A. V. Joshua, and H. H. Chen, Can. J. Chem., 59, 2945 (1981).
- 49) L. M. Jackman and S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd ed., Pergamon New York 316 (1969).
- 50) K. Fukushima, T. Arai, and K. Tanaka, Shitsuryo Bunseki, 32, 137 (1984).
- 51) M. V. Bhatt and S. U. Kulkarni, Synthesis, 294 (1983).
- 52) A. Kubo, N. Saito, R. Yamauchi, and S. Sakai, Chem. Pharm. Bull., 35, 2158 (1987).
- 53) a) K. Kloc, J. Mrochowski, and L. Syper, Chem. Lett., 725 (1980).
b) B. Errazuriz, R. Tapia, and J. A. Valderrama, Tetrahedron Lett., 26, 819 (1985).

- 54) H. P. Hamlov, S. Okuda, and N. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, 2553 (1964).
- 55) G. A. Morris and R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 760 (1979).
- 56) J. M. Frincke and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5004 (1982).
- 57) A. Kubo, N. Saito, and R. Yamauchi, *unpublished results*.
- 58) A. Kubo, N. Saito, Y. Kitahara, K. Takahashi, K. Yazawa, and T. Arai, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 440 (1987).
- 59) T. Arai, K. Takahashi, and A. Kubo, *J. Antibiot.*, 30, 1015 (1977).
- 60) 新井 正, 「抗生物質研究の進歩」学会出版センター, , 193 (1980).
- 61) K. Takahashi and F. Tomita, *J. Antibiot.*, 36, 468 (1983).
- 62) N. Hirayama and K. Shirahata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 1705 (1983).
- 63) S. Danishefsky, R. J. Harrison, R. R. Webb II, and B. T. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1421 (1985); *cf.* Synthetic approach to quinocarcin; H. Saito and T. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4065 (1987); M. Kiss, J. R. Maynard, and J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2187 (1987).
- 64) W. G. Kofron and L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.*, 41, 1880 (1976).
- 65) H. C. Brown and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1464 (1966).
- 66) S. Sakai, N. Saito, N. Hirose, and E. Yamanaka, *Heterocycles*, 17, 99 (1982).
- 67) J. J. D. Boer and H. J. Backer, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 250 (1963).
- 68) A. Kubo and Y. Kitahara, *unpublished results*.
- 69) K. A. Parker and K. Kang, *J. Org. Chem.*, 45, 1218 (1980).
- 70) Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata, and A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2122 (1985).