

Title	光および熱環状付加反応を用いるperi-ハイドロキシアントラキノンの合成研究
Author(s)	和田, 昭盛
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33197">https://hdl.handle.net/11094/33197</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

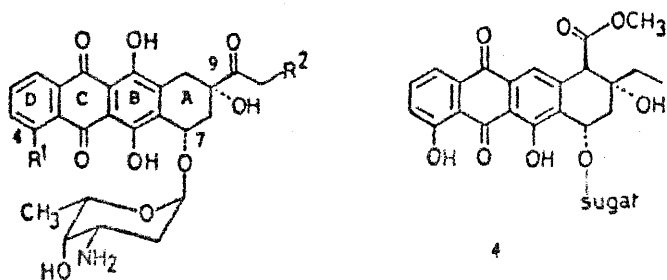
氏名・(本籍)	わ　　だ　　あき　　もり 和　　田　　昭　　盛
学位の種類	薬　　学　　博　　士
学位記番号	第　　5　6　3　7　号
学位授与の日付	昭和57年3月25日
学位授与の要件	薬学研究科　薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	光および熱環状付加反応を用いる peri-ヒドロキシア ントラキノン類の合成研究
論文審査委員	(主査) 教　授　田村　恭光 (副査) 教　授　岩田　宙造　教授　北川　　勲　教授　柘井雅一郎

### 論　文　内　容　の　要　旨

peri-Hydroxyanthraquinone類は、天然quinone類の中で非常に重要な分野を占める化合物群であり、その存在源、物理的性質、合成および有用性について既に1971年 Thomsonによって詳しく総説されている<sup>1)</sup>。これらの中でも特に興味深いのがanthracycline系抗生物質であり、daunomycin (又はdaunorubicin)(1)、carminomycin(2)およびadriamycin (又はdoxorubicin) (3)は強い制癌作用を有し広く臨床に用いられている。これらは構造式で示した様に何れもperi-hydroxyanthraquinone骨格を有しているが、その制癌作用や心障害、骨髄抑制、脱毛などの副作用はaglycone (anthracyclinone) 部位のちょっとした構造変化により大きく変化することが知られている。例えば、aclacinomycin A (4)は3より10~15倍副作用が少なく“第二世代anthracycline”として注目されており<sup>2)</sup>、又、4-demethoxydaunomycin(5)は3の4~8倍の抗腫瘍性を有し、副作用も少ないと言われている<sup>3)</sup>。このようにほんの少しのaglycone部位の修飾によって更に抗腫瘍性が向上し、副作用を軽減することが可能なことから、近年になってanthracyclinoneの合成研究が活発に行なわれ、その類縁体の合成アプローチを含めるとここ数年だけで200余の報告が見られる。尚、これらは数種の優れた総説にまとめられている<sup>4)</sup>。

しかし、これまでの合成方法も環形成時の配向性、反応行程、原料調製、収率、分離および操作上の面で多くの問題点がある。著者は、anthracyclinoneおよびその類縁体の優れた合成法を確立することを目的として本研究に着手した。

その結果、2-aroyl-3-methylcyclohex-2-enone類(6)の光環状付加反応による3,4-dihydroanthracen-1 (2H)-one類(7)の合成<sup>5)</sup>とそのanthraquinone(8)への酸化を行なった<sup>6)</sup>(第1章)。上記知見を



- 1  $R^1 = OCH_3, R^2 = H$
- 2  $R^1 = OH, R^2 = H$
- 3  $R^1 = OCH_3, R^2 = OH$
- 5  $R^1 = R^2 = H$

Fig. 1

もとの、大量合成可能な熱環状付加反応を検討し、homophthalic anhydride(9)が $C \equiv C$ および $C=C$ 結合と収率よく付加体を与えることを見出した<sup>7)</sup>(第2章)。この反応を応用して強い抗腫瘍作用を有する5のaglyconeである4-demethoxydaunomycinone(10)の優れた新合成に成功した<sup>8)</sup>(第3章)。

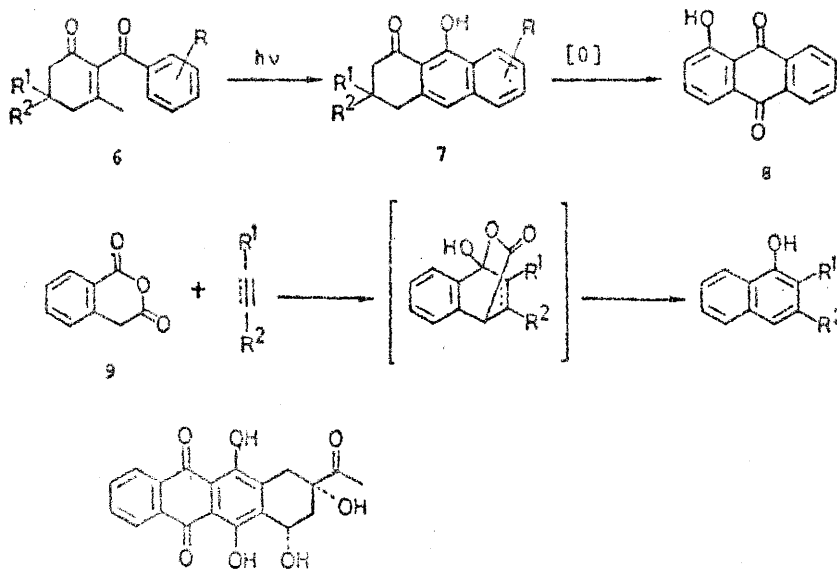


Fig. 2

以下に、本研究について概説する。

### 第1章 2-Aroyl-3-methylcyclohex-2-enone類 (6 a~g)の合成, 光閉環および酸化反応

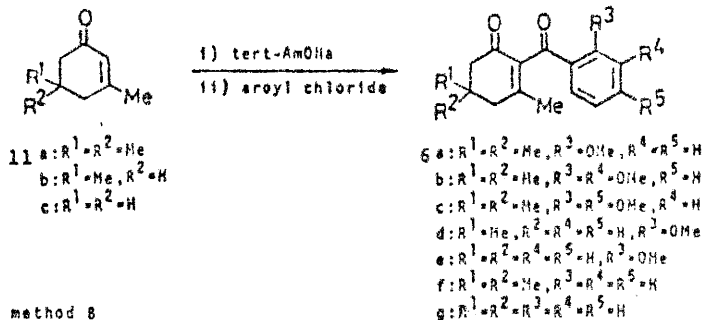
田村等は、3-置換cyclohex-2-enone類の光反応検討の一環として<sup>9)</sup>既に2-(*o*-methoxyaryl)-3,5,5-trimethylcyclohex-2-enone(6a)の光照射が9-hydroxy-3,4-dihydroanthracen-1(2H)-one類(7a, 7'a)を与えることを見出している<sup>10)</sup> 著者はこの反応に関連し、合成困難であった2-aryl-3-methylcyclohex-2-enone類(6)の一般合成法を確立し、これらの光挙動を明らかにした。ついで光閉環体(7)を酸化してperi-hydroxyanthraquinone体(8)を得ることができた。

#### 1-1. 2-Aroyl-3-methylcyclohex-2-enone類 (6 a~g)の合成<sup>5)</sup>

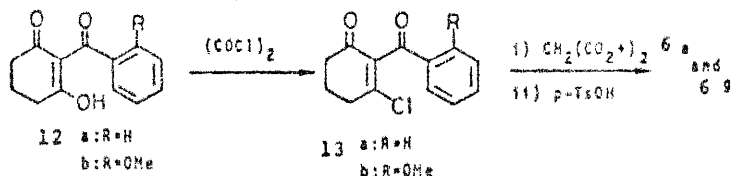
著者は、3-methylcyclohex-2-enone(11)に t-AmONaの存在下 aroyl chlorideと反応させる方法 (A法)<sup>10)</sup> と共に2-aroylcyclohex-1,3-dione(12)の誘導体と carbanionとの反応 (B法) および cyclohex-2-enone(14)への Me<sub>2</sub>CuLiの共役付加後, aroyl化する方法 (C法) を比較検討した(Scheme 1) 結果, 反応条件の controllは難しいがA法が大量合成に適し, 小スケールで良ければB法とC法の方がA法より確実に収率も良いことを明らかにした。

### Preparation of 2-Aroyl-3-methylcyclohex-2-enones

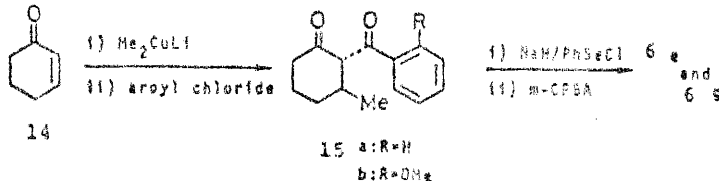
method A



method B



method C



### Scheme 1

#### 1-2. 2-Aroyl-3-methylcyclohex-2-enone類 (6a~g) の光反応<sup>5)</sup>

エノン体 (6f) の0.4%エーテル溶液を石英容器中, 350 W高圧水銀ランプを用いて40時間光照射すると閉環体 (7a) が得られた。一方, 6aを同条件で光照射すると脱メトキシ閉環体 (7a) と少量の脱水素閉環体 (7'a) が得られた。同様に他のエノン (6b-e) の光照射では, 各々対応する7b-eと少量の7'b-eを与えた。6aを酸素導入しながら光照射するか, あるいはヨウ素存在下光照射すると, 予想に反しかえって閉環体の収率に低下が見られた。一方BF<sub>3</sub>を存在させると光閉環体が増加することが判明した (Table 1)。本閉環反応の機構をScheme 2に示した\*<sup>1)</sup> BF<sub>3</sub>存在下閉環体の収率が向上したのはiのようにホウ素元素とのキレート形成による安定化のためと思われる。

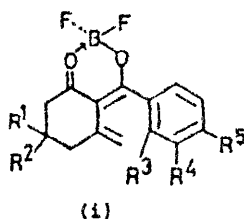
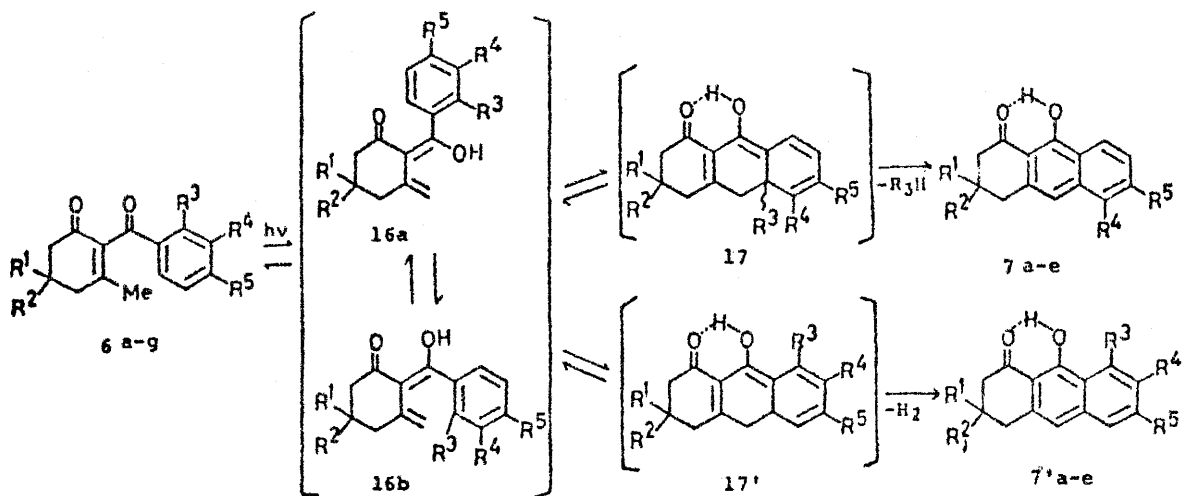


Table 1. Reaction Conditions and Yields of Products.

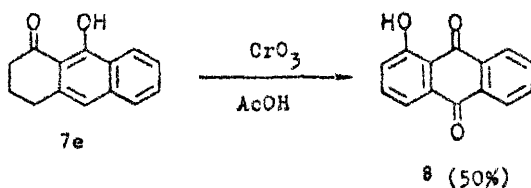
Starting Enones(6a-f)	Reaction Conditions <sup>a)</sup>					% Yields of Products			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	7	7'	6	
6a	Me	Me	OMe	H	H	in MeOH, 40h	(7a)11	(7'a)—	(6a)66
						in Et <sub>2</sub> O, 40h	22	10	58
						in Et <sub>2</sub> O, O <sub>2</sub> , 40h	17	—	22
						in Et <sub>2</sub> O, I <sub>2</sub> , 40h	16	—	77
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 40h	18	8	25
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	38	16	26
6b	Me	Me	OMe	OMe	H	in Et <sub>2</sub> O, 40h	(7b)35	(7'b)b)	(6b)35
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	23	b)	66
6c	Me	Me	OMe	H	OMe	in Et <sub>2</sub> O, 40h	(7c)15	(7'c)b)	(6c)47
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	26	6	66
6d	Me	H	OMe	H	H	in Et <sub>2</sub> O, 40h	(7d)19	(7'd) 7	(6d)39
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	32	10	34
6e	H	H	OMe	H	H	in Et <sub>2</sub> O, 40h	(7e)12	(7'e) 4	(6e)78
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	36	B	32
6f	Me	Me	H	H	H	in Et <sub>2</sub> O, 40h	(7a)30		(6f)36
						in Et <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, 20h	34		46

a) Photolysis was performed in a quartz vessel with a 350w high-pressure mercury lamp.

b) The yield was less than 2% yield.

1-3 9-Hydroxy-3,4-dihydroanthracen-1(2H)-one (7c)の酸化によるperi-hydroxyanthraquinone体(8)の合成<sup>6)</sup>

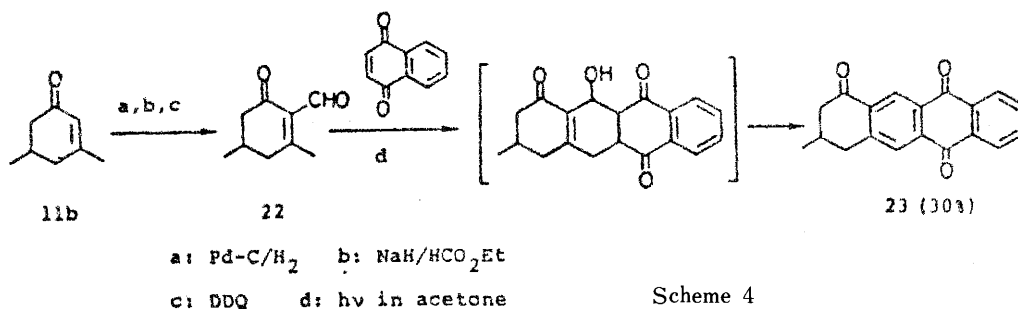
2,3-Dichloro-4,5-dicyano-p-benzoquinone (DDQ), Pd-C, MeOH-I<sub>2</sub>による光閉環体 (7c)の酸化を検討したところ, 目的の1-hydroxyanthraquinone(8)を全く得ることができなかったが, CrO<sub>3</sub>/AcOHで酸化すると50%の収率で, 一挙に8を得ることができた (Scheme 3)。



Scheme 3

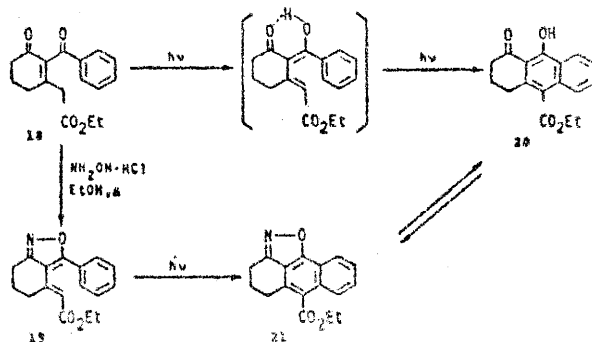
1-4 2-Formyl-3,5-dimethylcyclohex-2-enone(22)の分子間光環状付加反応<sup>6)</sup>

2-Formylenone体(22)を1,4-naphthoquinoneの存在下光照射すると四環性化合物(23)が30%の収率で得られた (Scheme 4)。しかし, この方法ではB環にperi-OH基を導入することは困難である\*<sup>2)</sup>



Scheme 4

\* 1) 著者は, 本閉環反応に関連し, 6の3位methyl基にethoxycarbonyl基を入れた化合物(18)及びそのisoxazole誘導体(19)<sup>11)</sup>の熱ならびに光反応挙動を検討した結果, 何れも光によって閉環体20及び21を与えることよりphoto-dienol(16)から17への非酸化的閉環が光によって進行していることを強く支持するデータを得ることができた<sup>12)</sup> 又, 6fの3位alkylamino体では閉環せず, 脱アルキル化体を与えた<sup>13)</sup>



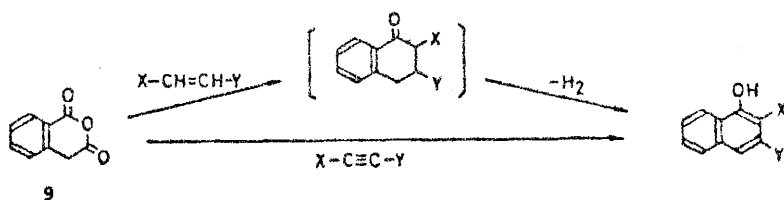
\* 2) 例えば, 一旦還元的アセチル化又はメチル化後, 酸化, 加水分解による方法では反応行程も長く収率も低い。又, singlet酸素で直接peri-位を酸化しようとする試みがあるが不成功に終わっている<sup>14)</sup>

## 第2章 Homophthalic anhydride(9)のDiels-Alder反応

第1章第3項で7eの酸化によりperi-hydroxyanthraquinoneへ誘導することはできたが、光反応では大量合成に不向きである。又、第1章第4項の分子間環状付加反応ではperi-OH基を残すことはできなかった。これらの欠点を解消するため、熱反応によるperi-hydroxyanthraquinone類の合成を検討した。

Linearly condensed phenolic compoundsの合成<sup>7)</sup>

Homophthalic anhydride(9)は、C=OやC=N結合のような極性二重結合と容易に反応し天然物合成の重要な syntonとして使用されている<sup>15)</sup>が、C=CやC≡C結合との反応は全く知られていない。著者は、9がDiels-Alder反応のdieneとして働かずregiospecificにC・C多重結合と環状付加反応をおこすことを見出した (Scheme 5)



Scheme 5

9とalkyl acetylene dicarboxylate (24, 25)のtoluene溶液を封管中150°で24時間加熱すると、各々65%、63%でnaphthol (26, 27)が得られた。本反応における位置選択性は、13とmethyl propiolate(28)との反応により決定した。<sup>\*3)</sup>反応は、唯一の付加体であるmethyl-1-hydroxy-2-naphthalencarboxylate(30)を与え、1-hydroxy-2-naphthoic acidのエステル化により別途合成したものと完全に一致した。Quinone類(32, 34, 35, 37)との反応では、anthracyclinやtetracyclin typeの構造を持つ四環性化合物(33, 36, 38)が得られた。これらの結果はTable 2に示した。

本生成機構は、次の2つが考えられる。即ち9はdieneとしてそのエノール異性体(9b)よりも(9a)として反応した後、脱炭酸による経路(route A)か、あるいはbenzocyclobutenone(41)より生成したo-xylylene中間体(42)とdienophileとのDiels-Alder反応(route B)である(Scheme 6)。

\*3) 本反応における位置選択性は、下図のようなdieneとdienophileとの電子の流れによっても予測することができる。

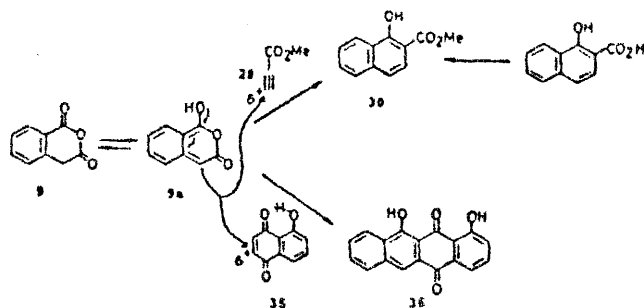
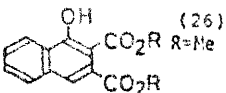

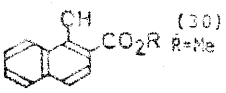

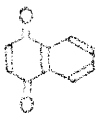
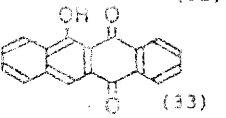

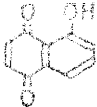
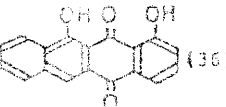
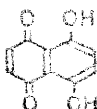
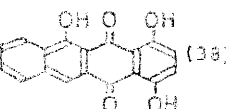
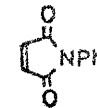
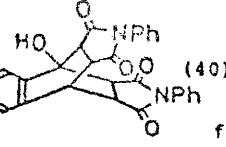


Table 2. Diels-Alder Reactions of Homophthalic Anhydride with Some Dienophiles.

Dienophile	Reaction Conditions	Product <sup>a)</sup>	Yield <sup>b)</sup> (%)	M.p. (°C)	
				Found <sup>c)</sup> (Solvent)	Reported
RO <sub>2</sub> C-C≡C-CO <sub>2</sub> R	(24) R=Me In toluene at <sup>d)</sup> 150° for 24 h	 (26) R=Me	65	102-103.5 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -n-hexane)	102-108
	R=Et (25)	 (27) R=Et	63	54-54.5 (n-hexane)	e
HC≡C-CO <sub>2</sub> R	(28) R=Me	 (30) R=Me	9	74.5-76 (MeOH)	76-77
	R=Et (29)	 (31) R=Et	19	40.5-41 (n-hexane)	48-49
	(32) In dichlorobenzene at 200° for 7 h	 (33)	44	262-264 (CHCl <sub>3</sub> )	268-270
	(34) In dichlorobenzene at 200° for 15 h	(33)	27	262-264 (CHCl <sub>3</sub> )	268-270
	(35) In dichlorobenzene at 200° for 7 h	 (36)	49	275-278 (CHCl <sub>3</sub> )	276
	(37)	 (38)	38	290-292 (CHCl <sub>3</sub> )	294
	(39) In dichlorobenzene at 200° for 20 h	 (40) f, g)	48	232-234 (CHCl <sub>3</sub> -n-hexane)	—

a) All spectroscopic data (N.M.R., IR., U.V., and mass spectra) are in good agreement with the proposed structures.

b) Isolated yields were based on **1**.

c) The melting points are not corrected.

d) The reaction was carried out in a sealed tube.

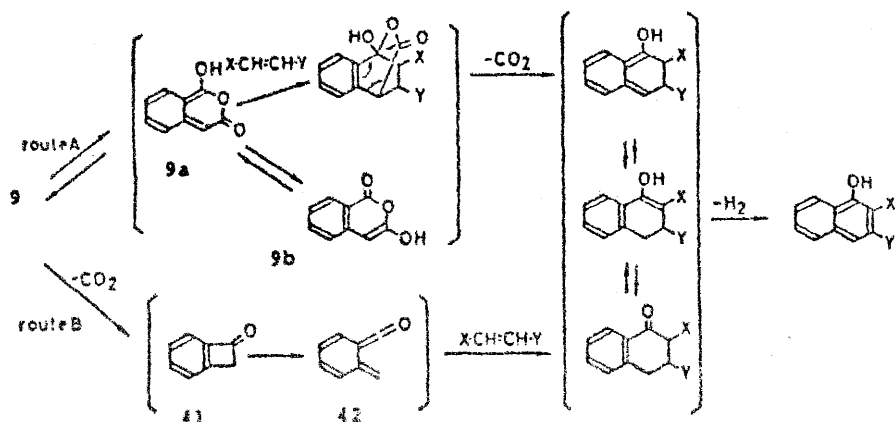
e) The boiling point was reported; b.p. 163-164°C/0.05 mmHg.

f) Although a single isomer was formed, the stereochemistry could not be confirmed yet.

g) Satisfactory elemental and spectral data were obtained;  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1770, 1715, 1705, and 1640 cm<sup>-1</sup>;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.9-6.8 (14H, m, Ar-H), 4.37 (1H, t, J 9 Hz, CH), 3.8-3.3 (3H, m, 2xCH and OH), 3.15 (1H, d, J 9 Hz, CH), and 3.09 (1H, d, J 9 Hz, CH);  $m/e$  464 (M<sup>+</sup>).

別途に化合物(41)を合成し、これと dienophile との反応挙動が **9** での結果と異なることと、**9** 自身を dichlorobenzene 中で長時間加熱しても **41** やその dimer を全く与えず **9** を回収したことから、route A を経て反応が進行していることが強く支持される。



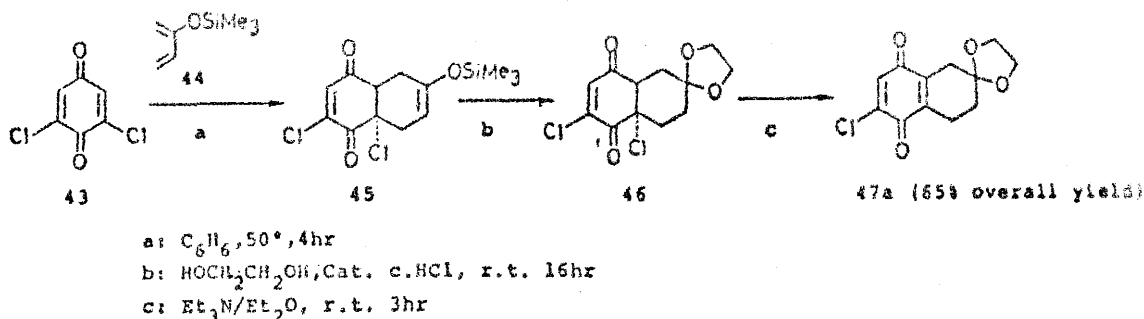


Scheme 6

### 第3章 4-Demethoxydaunomycinone(10)の新合成<sup>8)</sup>

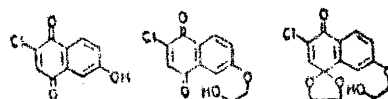
Anthracyclinone antibioticsである daunomycin(1), carminomycin(2)および adriamycin(3)は、たくさんの実験腫瘍やいくつかの人の癌の有効な抗腫瘍剤となっており、その薬理活性は、4-demethoxydaunomycin(5)の aglycone (10)のように構造修飾によって改善することが可能となっている<sup>3)</sup>。著者は第2章の反応を応用して 5 の aglycone である 4-demethoxydaunomycinone(10)の簡便なかつ位置選択的な合成に成功した。即ち、9 と適当に修飾した quinone 類 (47a, b) との環状付加反応により BC 環を形成させる方法である。

目的の quinone 体 (47a) は、Scheme 7 に示した如く 2,6-dichlorobenzoquinone(43)を原料とし 3 段階で overall yield 65% で合成した。43 と trimethylsilyloxybutadiene 44 との Diels-Alder 付加体 (45) とした後、Larsson 等の方法<sup>16)</sup> に従って緩和な条件での ketal 化を行ない (46)<sup>\*4)</sup> Et<sub>3</sub>N で脱塩酸し目的の acetal 体 (47a) を得た。43 と 44 の Diels-Alder 反応における配向性は、quinone の環化付加反応における置換基効果による他の反応例<sup>17)</sup> 及び Frontier molecular orbital theory<sup>18)</sup> から予測されるように、44 のより求核性の高い末端が 43 の塩素原子に隣接する炭素原子を攻撃している。

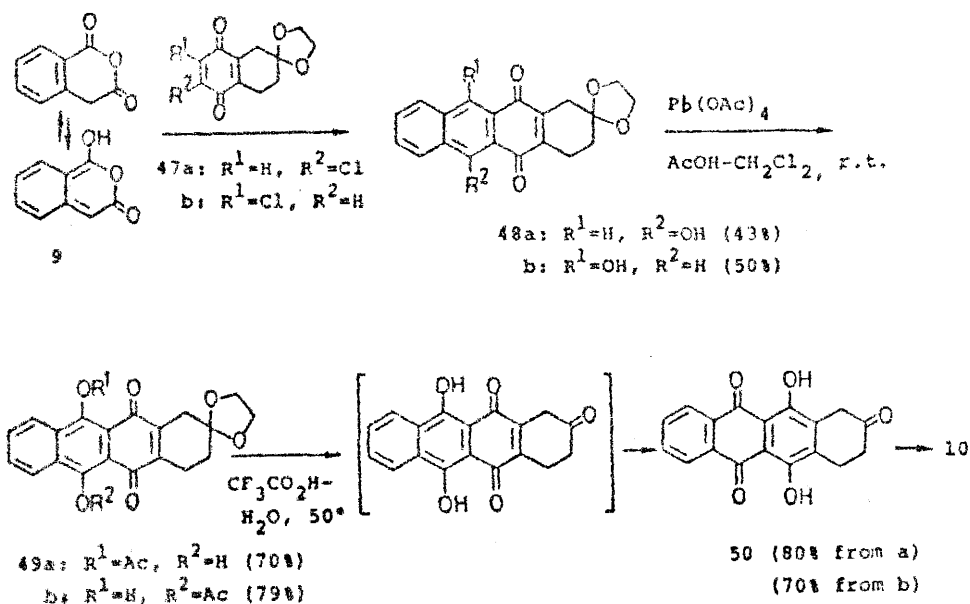


Scheme 7

\*4) 45を常法のketal化,あるいは脱塩酸した後ketal化しようとしたが,何れも右記のような芳香化体を与えた。



47aと等量の9をbromobenzene中、110~120°で30分間加熱すると位置選択的に反応が進行し48aが得られた。[48a: 43%, mp 229~230.5° (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 1655, 1630, 1605,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 14.06 (1H, s, OH), 8.55—8.35 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, s, ArH), 7.95—7.50 (3H, m, ArH), 4.02 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.05—2.80 (4H, m, CH<sub>2</sub>×2), 1.92 (2H, t, J=6.5Hz, CH<sub>2</sub>)] 一方、9と47b (2,5-dichlorobenzoquinoneよりoverall yield 56%で得た)との反応でも位置選択的に反応が進行し、48aの異性体である48b [50%, mp 214—216° (CHCl<sub>3</sub>)]を与えた。両異性体のスペクトルデータは、NMRにおけるOHプロトンのchemical shift [48a:  $\delta$  14.06; 48b:  $\delta$  13.97]を除き非常によく似かよっている。本Diels-Alder反応における位置選択性は、43と44の時と同様に考えられる。48aと酢酸-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中、四酢酸鉛と反応するとOH基のパラ位に選択的にOAc基が導入されたacetoxy ketone体(49a) [70%, mp 215—217° (MeOH),  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 1760, 1655, 1630,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 13.55 (1H, s, OH), 8.20—7.90 (2H, m, ArH), 7.70—7.40 (2H, m, ArH), 3.98 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.02 (2H, t, J=7Hz, CH<sub>2</sub>), 2.83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.47 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.95 (2H, t, J=7Hz, CH<sub>2</sub>)]が得られ、49aをCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H-H<sub>2</sub>O中で50°, 3時間処理すると一挙に脱ケタール、脱アセチル及び異性化がおこりtriketone体(50)が80%の収率で得られた。<sup>\*5)</sup> 50のスペクトルデータは、既知の化合物(50)のデータとよく一致している。<sup>18, 19)</sup> 48bも同様に処理し、50をoverall yield 56%の収率で得た。50から(±)-4-demethoxydaunomycinone(10)への変換は既に報告されており、<sup>19)</sup>ここに10の新合成法を確立した。



Scheme 8

\* 5) 本反応を室温で行なうと、脱ケタール化のみがおこった。

## 結 論

環状付加反応を用いる peri-hydroxyanthraquinone 類の合成を研究し、以下 1～3) の知見を得ることができた。

- 1) 2-Aroyl-3-methylcyclohex-2-enone 類 (6a～g) の合成法を確立し、その光照射が 9-hydroxyanthracen-1 (2H)-one 類 (7a～e, 7'a～e) を与えることを見出した。又、光閉環体 (7e) を酸化して peri-hydroxyanthraquinone (8) を得ることができた。又、2-benzoyl-3-ethoxycarbonylmethylcyclohex-2-enone (10) 及びその carbonyl 基を isoxazole で固定した化合物 (19) の閉環反応を検討し、これらの光ジエノール中間体 (triene) の閉環が熱ではなく光で進行していることを支持することができた。
- 2) Homophthalic anhydride (9) が C=C や C≡C 結合と regiospecific に Diels-Alder 反応をおこし linearly に縮環したフェノール性化合物 (26, 27, 30, 31, 33, 36, 38) を与えることを見出した。
- 3) 2) の反応を応用し、9 と適当に修飾した quinone acetal (47a, b) との regiospecific な環状付加反応により、強い抗腫瘍剤、4-demethoxydaunomycin (5) の aglycone である 4-demethoxydaunomycinone (10) の新しい優れた合成法を確立した。

## REFERENCES

- 1) R. H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones" 2nd ed.; London Academic, 1971.
- 2) J. L. Fox, Chem. Eng. News, July 20, 31 (1981); H. Fujita, Farmacia, 15, 297 (1979).
- 3) F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi, and P. Reggiani, *Cancer Treatment Rep.*, 60, 829 (1976); F. Arcamone, *Lloydia*, 40, 45 (1977); S. Neidle, *Nature*, 268, 195 (1977).
- 4) R. H. Blum, K. S. Carter, *Ann. Intern. Med.*, 80, 249 (1974); D. W. Henry, "Cancer Chemotherapy" A. C. Sartorelli, Ed.; American Chemical Society: Washington, D. C., Chapter 2, 1976; F. Arcamone, "Topics in Antibiotics Chemistry" P. G. Sammes, Ed., Halstead Press: New York, Vol. 2, 1978; J. R. Brown, *Prong. Med. Chem.*, 15, 125 (1978); W. A. Remwers, "The Chemistry of Anti-tumor Antibiotics" Wiley-Intersciences: N. J. Somerset, Vol. 1, 1979; T. R. Kelly, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 14, 288 (1979); "Anthracyclines: Current States and New Developments" S. T. Crooke and S. D. Reich Eds.; Academic Press New York, 1980.
- 5) Y. Tamura, A. Wada, S. Okuyama, S. Fukumori, Y. Hayashi, N. Gohda, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 1312 (1981).
- 6) Y. Tamura, A. Wada, S. Okuyama, and Y. Kita, to be published.
- 7) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, and Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4283 (1981).
- 8) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, K. Fukunaga, and Y. Kita, in preparation.
- 9) Y. Tamura, H. Kiyokawa, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 676 (1979) and referen-

ces cited therein.

- 10) Y. Tamura, S. Fukumori, S. Kato, and Y. Kita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 285.
- 11) Y. Tamura, M. Inoue, A. Wada, M. Fujita, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3226 (1981).
- 12) Y. Tamura, A. Wada, Y. Hayashi, M. Inoue, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3232 (1981).
- 13) Y. Tamura, S. Fukumori, A. Wada, J. Adachi, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, in press.
- 14) B. J. Arnold, P. G. Sammes, and T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1974**, 409, 415; A. S. Kende, D. P. Curran, Y-g. Tsay, and J. E. Mills, *Tetrahedron Lett.*, **1977**; 3537; T. Kametani, M. Chihiro, M. Takeshita, K. Yakahash, K. Fukumoto, and S. Takano, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3820 (1978); T. Kametani, M. Takahashi, H. Nemoto, and K. Fukumoto, *ibid.*, **26**, 556 (1978).
- 15) M. A. Haimova, V. I. Ognyanov, and N. M. Mollov, *Synthesis*, **1980**, 845; K. Iwasa, Y. P. Gupta, and M. Cushman, *Tetrahedron*, **22**, 2333 (1981) and references cited therei
- 16) G. L. Larson and A. Hernandez, *J. Org. Chem.*, **38**, 3935 (1973); *idem*, *Synth. Commun.*, **4**, 61 (1974).
- 17) G. I. Feutrill, P. G. Griffiths, D. J. Hodder, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 688; D. W. Cameron, G. I. Feutrill, and F. G. McKay, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 701 (1981) and references cited therein.
- 18) W. W. Lee, A. P. Martinez, J. H. Smith, D. W. Henry, *J. Org. Chem.*, **41**, 2296 (1976); J. Alexander and L. Amitcher, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3403; F. Farina and P. Parades, *ibid.*, **1979**, 477.
- 19) D. N. Gupta, H. Hodge, and N. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin* **1981**, 589.

### 論文の審査結果の要旨

peri-Hydroxyl置換anthraquinone構造を有する Daunomycin, Adriamycinなどは強い制がん作用を示し、従ってそれらの合成法の研究が多くの研究者の関心を集めている。和田君は、この peri-ハイドロキシアントラキノンを、光および熱環状付加反応によって合成する新しい合成法を確立した。特に homophthalic anhydride と quinone acetal との Diels-Alder 反応による peri-ハイドロキシアントラキノンの誘導体の合成は regiospecific で収率の良い極めて優れた方法である。和田君はこの反応を用いて 4-demethoxydaunomycinone の新合成法を確立することに成功したが、この方法は他の peri-ハイドロキシアントラキノンの合成にも広く使われることのできる優れた方法である。これらの業績は合成化学に寄与するところ大で学位論文に値するものと認めた。