

Title	ヘテロアントラサイクリンの合成研究
Author(s)	桐原, 正之
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37052">https://hdl.handle.net/11094/37052</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

ヘテロアントラサイクリンの  
合成研究

桐原 正之

ヘテロアントラサイクリンの  
合成研究

桐原 正之

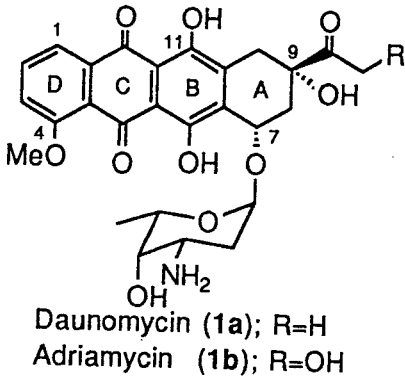
# 目 次

総 論	-----	1
各 論	-----	6
第一章 D 環がチオフェン環に置換された Daunomycin 類縁体		
(28, 38, 42) の位置選択的合成	-----	6
第一節 D 環がチオフェン環に置換された Daunomycin 類縁体		
(28) の合成	-----	6
第二節 28 の位置異性体 (38) の合成	-----	14
第三節 28 の C-2 位トリメチルシリル体 (42) の合成	-----	16
第二章 D 環がインドール環に置換された Daunomycin 類縁体		
(64) の位置選択的合成	-----	18
第三章 D 環がヘテロ芳香環に置換された 11-Deoxydaunomycin		
類縁体 (84, 90) の合成	-----	24
第一節 D 環がピリジン環に置換された 11-Deoxydaunomycin		
類縁体 (84) の合成	-----	24
第一項 テトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70)		
と 5,8-Dihydro-5,8-dioxoquinoline (71) との		
位置選択的な環化付加反応による四環性ヒドロキ		
シエチニル体 (73) の合成	-----	24

第二項	73 から D 環がピリジン環に置換された 11-Deoxy- daunomycin 類縁体 (84) への変換反応	29
第二節	D 環がピラジン環に置換された 11-Deoxydaunomycin 類縁体 (90) の合成	33
結 論		35
謝 辞		36
実験の部		37
第一章第一節の実験		38
第一章第二節の実験		51
第一章第三節の実験		56
第二章の実験		60
第三章第一節第一項の実験		69
第三章第一節第二項の実験		72
第三章第二節の実験		78
引用文献		82

総 論

Daunomycin (1 a), adriamycin (1 b) に代表されるアントラサイクリン系抗生物質<sup>1, 2)</sup>は、非常に強力な抗腫瘍活性と広い制癌スペクトルを示し、白



血病、悪性リンパ腫、成人消化器癌、肺癌、乳癌などに有効な、世界的にみて最も広く臨床に用いられている制癌剤の一つである。しかしながら、これらの抗生物質は副作用として骨髄抑制などの他に心臓毒性（心筋障害）を示すことが大きな障害となっている。<sup>3)</sup> そのため、副

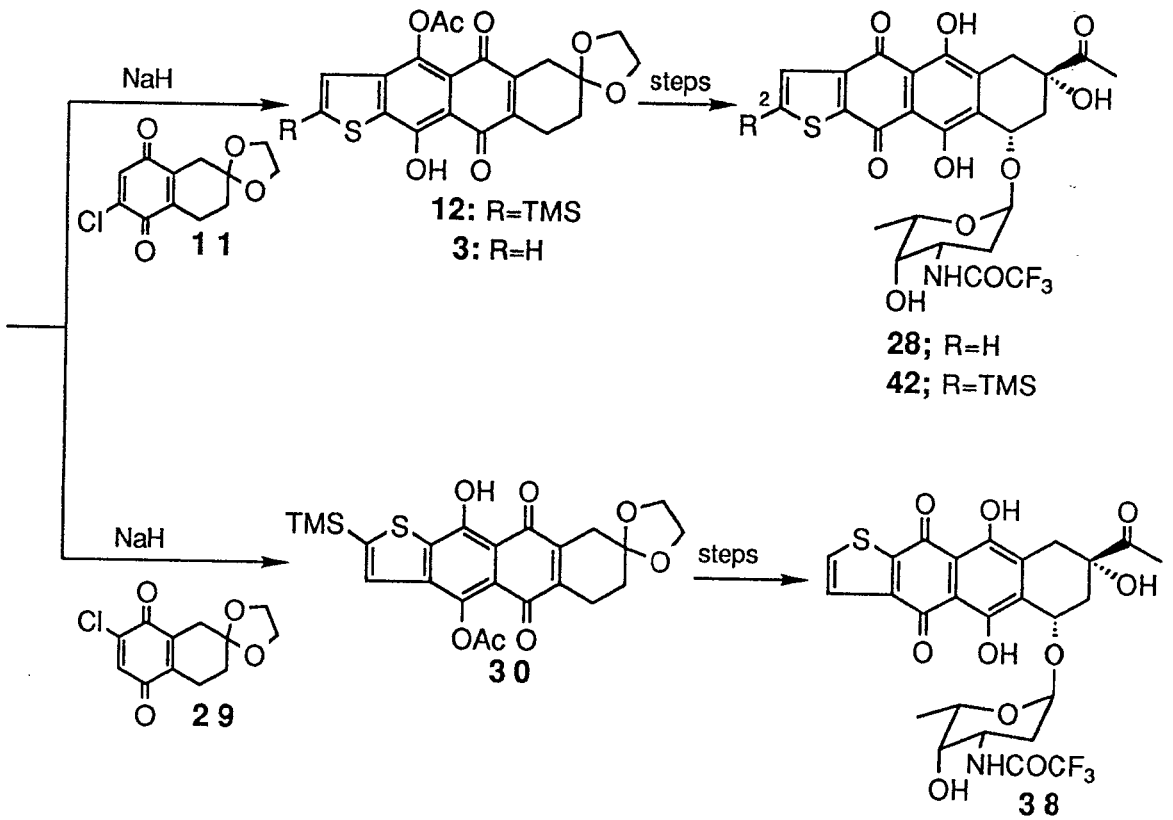
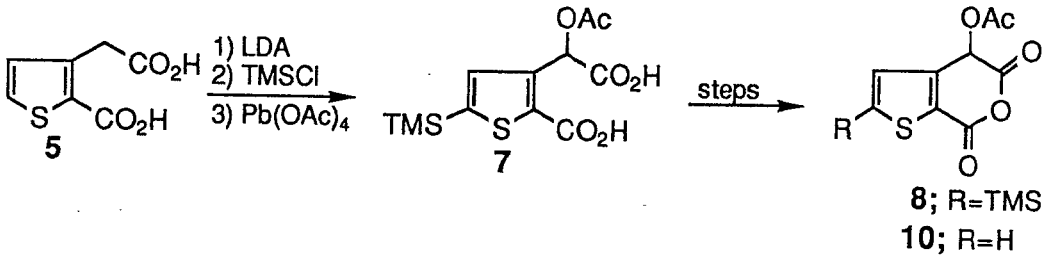
作用の軽減並びに制癌活性の増大を求めて各種関連化合物の合成研究が活発に行われてきた。<sup>4)</sup> アントラサイクリンは生体内で cyclic redox reaction を行っており、<sup>5)</sup> その際に発生する oxygen radical anion, hydrogen peroxide, hydroxy radical 等の活性酸素種によって制癌活性並びに心臓毒性が発現することが報告されている。この cyclic redox reaction において、アントラサイクリンの C 環部キノンが重要な役割を果していることが明らかにされ、C 環部の構造変換はアントラサイクリンの生理活性に大きな変化を与えることが予想される。そのため C 環部の構造変換を行ったアントラサイクリン類縁体の合成研究が行われ、C 環部キノンのカルボニル基を S, O, N などのヘテロ原子に変換したヘテロアントラサイクリン類<sup>6)</sup> の他、キノン部分をイミンとした新規なアントラサイクリン類縁体<sup>7)</sup> が合成された。これらの中から元のアントラサイクリンよりも優れた作用を示す化合物が見いだされている。また、B 環の C-11 位に水酸基を持たない 11-デオキシアントラサイクリン類<sup>8)</sup> や、D 環の 4-位にメトキシ基を持たない 4-デメトキシアントラサイクリ

ン類<sup>9)</sup>などが強い抗腫瘍活性を示したり、副作用を軽減させることが報告されたが、これは B もしくは D 環部の構造変換が C 環部キノンに影響を与えるためとも考えられる。著者は、アントラサイクリンの B 環や D 環のベンゼン環を電子吸引性や電子供与性のヘテロ芳香環に変換すると、キノンの redox potential を変えることができるということと、また、生理活性物質のベンゼン環をヘテロ芳香環に置き換えることによりこれ迄多くの有用な医薬品が開発されてきた<sup>10)</sup>という事実から、B 環部や D 環部をヘテロ芳香環に置換したヘテロアントラサイクリン類が制癌活性並びに副作用に及ぼす効果について強い興味を抱いた。

しかしながら、真正のアントラサイクリンの全合成が達成されたのはつい最近のことであり、ヘテロアントラサイクリン類の合成は、更に困難であることが予想される。実際、Kende らによって、D 環のベンゼン環がチオフェン環に置換されたヘテロアントラサイクリンの合成が特許によって報告されているが、分離不能なチオフェン環の位置異性体の混合物が得られたという一例だけである。<sup>11)</sup> これ以外にも、D 環がヘテロ芳香環に置換されたヘテロアントラサイクリンの合成研究が幾つか進められているが、いずれも全合成には程遠い中間体の合成が報告されているに過ぎず、<sup>12)</sup> これまでに、B 環や D 環がヘテロ芳香環に置換されたヘテロアントラサイクリンを純粋な型で全合成することに成功した例は全くない。当研究室では既に、daunomycin 類<sup>13)</sup>並びに 11-deoxydaunomycin 類<sup>14)</sup>の優れた合成法を確立しているので、著者はこれらの方法を応用して D 環がヘテロ芳香環となったヘテロアントラサイクリンの合成研究に着手した。

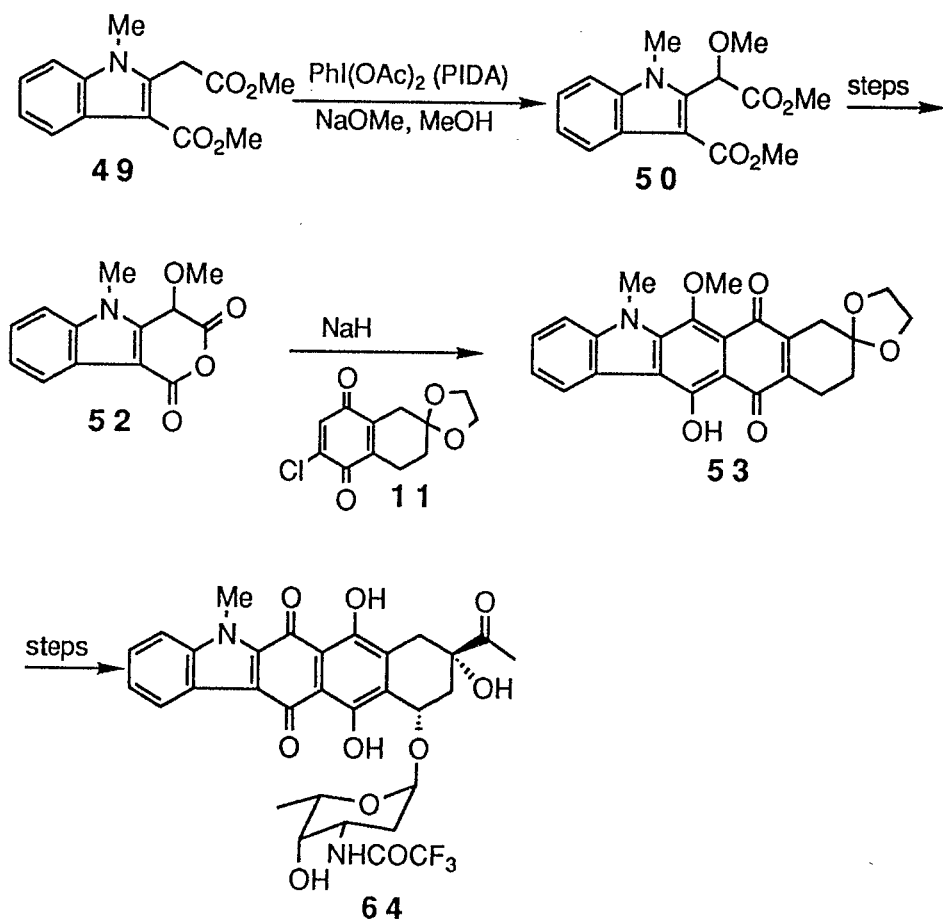
その結果、チオフェン環を有するジカルボン酸 (5) のケテンアセタール中間体の四酢酸鉛 (LTA) の酸化反応を用いて合成したアセトキシヘテロホモフタル酸無水物類 (8, 10) と、クロロキノンアセタール類 (11, 29) と

の位置選択的な環化付加反応により、D 環がチオフェン環に置換された daunomycin 類縁体 (28) の合成 (第一章第一節), 28 の位置異性体 (38) の合成 (第一章第二節), 28 の C-2 位トリメチルシリル体 (42) の合成 (第一章第三節) に成功した。



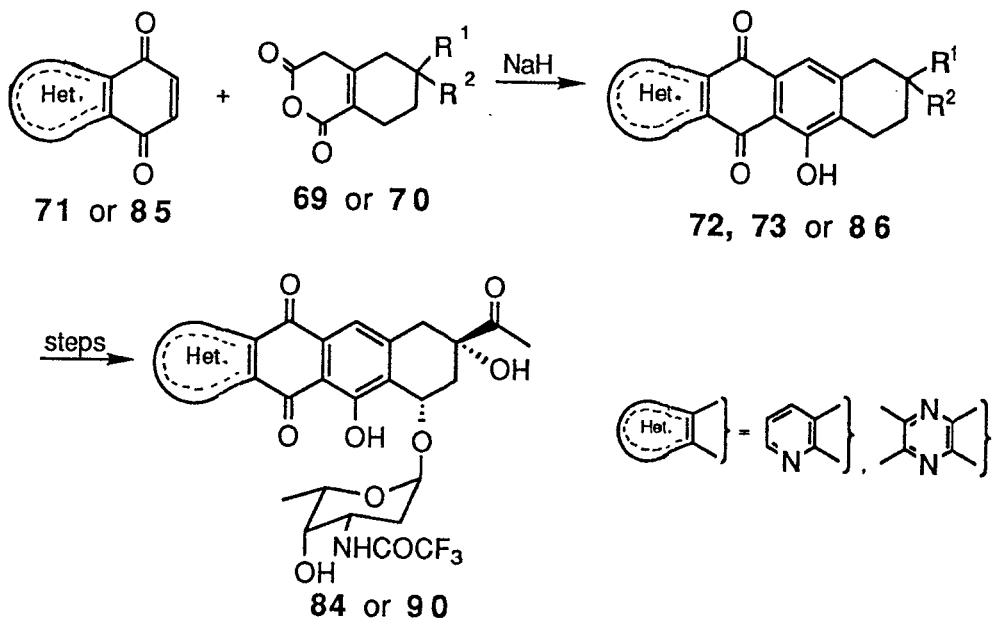


また、インドール環を有するジエステル体 (49) の高原子価ヨウ素化合物の酸化を用いて合成したメトキシヘテロホモフタル酸無水物 (52) と、クロロキノンアセタール体 (11) との位置選択的な環化付加反応により、D 環がインドール環に置換された daunomycin 類縁体 (64) の合成に成功した (第二章)。



更に、テトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70) とハロヘテロキノン類との反応は進行しなかったが、無置換ヘテロキノン類 (71, 85) との反応では位置選択的に反応した環化付加体 (72, 73, 86) を与え、これ

らを用いて D 環がピリジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 類縁体 (84) の合成 (第三章第一節), 並びに D 環がピラジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 類縁体 (90) の合成に成功した (第三章第二節).



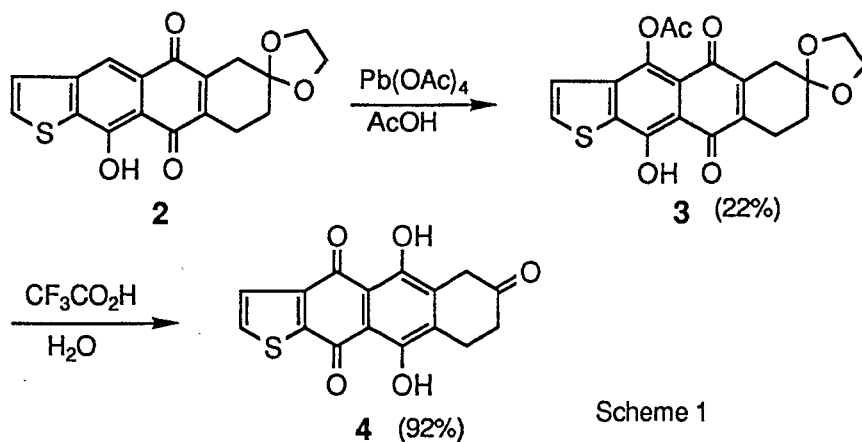
## 第一章 D 環がチオフェン環に置換された Daunomycin 類縁体の位置選択的 合成<sup>15)</sup>

Thiophene と benzene は沸点だけでなく、水に対する溶解度も酷似しているが、この類似性は母核物質だけでなく誘導體でも同様である。そこで、生物活性化合物中のベンゼン環を他のヘテロ芳香環に置き換えて新しい医薬品を開発する場合、まずチオフェン環を選ぶ場合が多い。実際、この方法によって抗ヒスタミン剤である methaphenilene,<sup>16)</sup> methapyrilene,<sup>17)</sup> 精神安定剤である chlotiazepam,<sup>18)</sup> 抗炎症剤である tenoxicam,<sup>19)</sup> 等の優れた医薬品が開発されてきた。そこで、まず始めに著者は D 環がチオフェン環に置換された daunomycin 類縁体 (28) の合成を検討し、これを合成することに成功した (第一節)。更に 28 の位置異性体 (38) の合成 (第二節)、並びに 28 の C-2 位トリメチルシリル体 (42) の合成 (第三節) に成功した。

### 第一節 D 環がチオフェン環に置換された Daunomycin 類縁体 (28) の 合成

当研究室では、ヘテロホモフタル酸無水物類とジエノフィル類との位置選択的な Diels-Alder 反応の研究を行っており、既に、7,7-ethylenedioxy-11-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-5,10-dione (2) の効果的で位置選択的な合成法について報告している。<sup>20)</sup> そこで、4-demethoxydaunomycinone や daunomycinone の合成<sup>13)</sup> の場合と同様に、2 を酢酸中 LTA で酸化するとアセトキシ体 (3) が得られた。3 をトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理すると、脱アセタール化、脱アセチル化、及び B/C 環での enol-keto 異性化が同時に起こりトリカルボニル体 (4) が得られた。

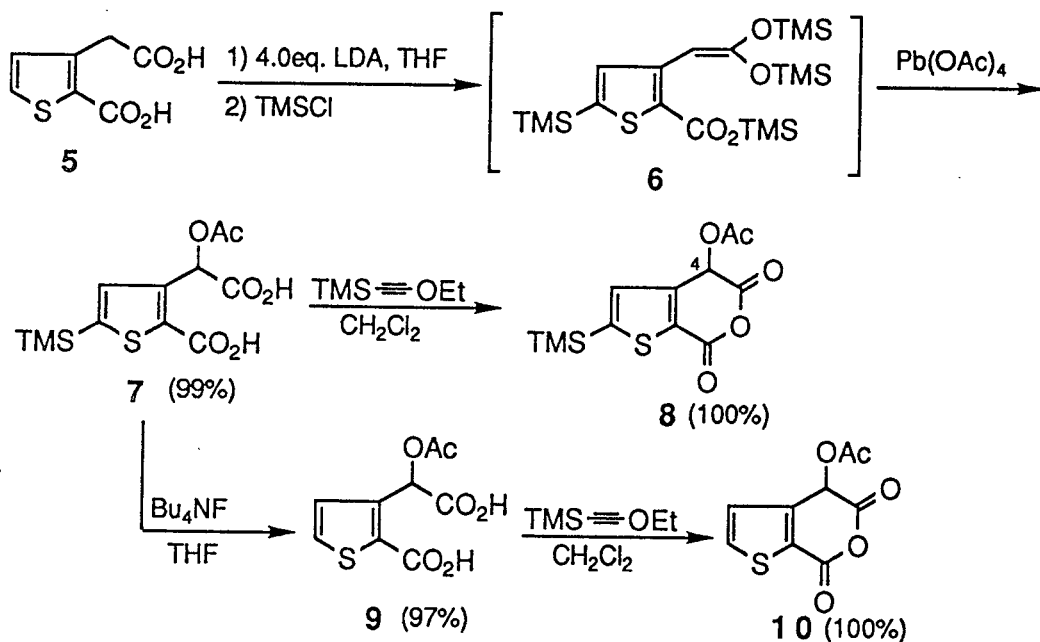
しかしながら，2の酸化反応の収率が極めて悪く，この方法で先に進めることを断念した (Scheme 1) 。



そこで，予め C-4 位にアセトキシ基を有するヘテロホモフタル酸無水物類 (8, 10) と，クロロキノンアセタール (11) との環化付加反応を用いて環化付加反応を行うことを検討した．目的の無水物類 (8, 10) は，(2-carboxythiophen-3-yl)acetic acid (5)<sup>21)</sup> より得られるシリルケテンアセタール中間体 (6) を LTA で酸化することにより収率良く合成されたアセトキシ体 (7) から容易に合成することができた．即ち，5 を 4 当量の lithium diisopropylamide (LDA) で処理してテトラアニオンとし，過剰の chlorotrimethylsilane (TMSCl) で処理して 6 を得た．引き続き，6 を LTA で酸化して 2-acetoxy-2-(2-carboxy-5-trimethylsilylthiophen-3-yl)-acetic acid (7) を得た．これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 (trimethylsilyl)ethoxyacetylene<sup>22)</sup> で無水物化することにより，5 から 8 をほぼ定量的に得ることができた．脱シリル化された無水物 (10) は，7 を tetrabutylammonium fluoride (TBAF) で処理して脱シリル化されたジカルボン酸 (9) とし，これを (trimethylsilyl)ethoxyacetylene で無水物化することにより得ることが

できた (Scheme 2) .

チオフェン環の  $\alpha$  位のトリメチルシリル基はフッ素アニオンにより容易に脱シリル化できること, また, トリメチルシリル基を有する化合物は一般に脂溶性が増して取り扱い易くなることから, 8 及び 10 の両方を用いて次の環化付加反応の検討をすることにした.

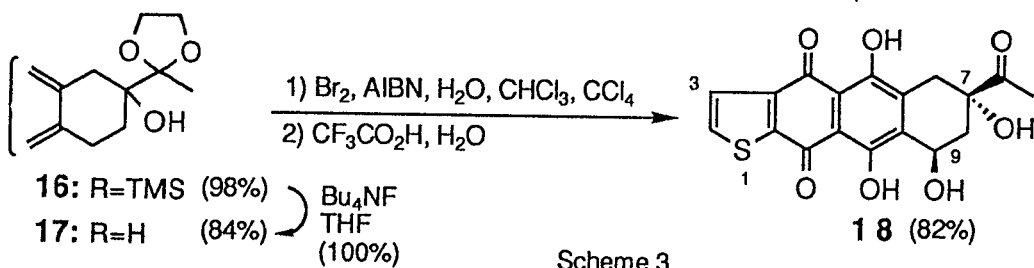
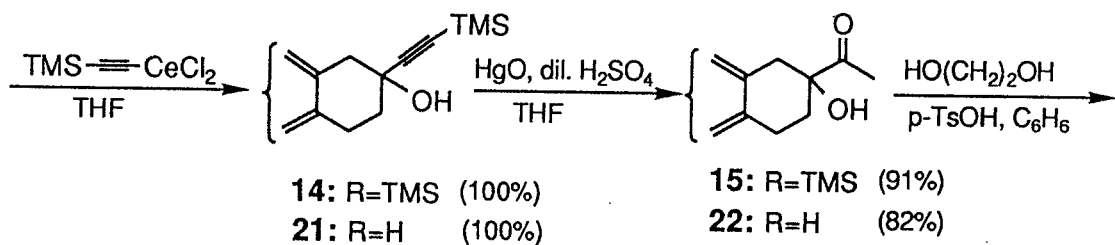
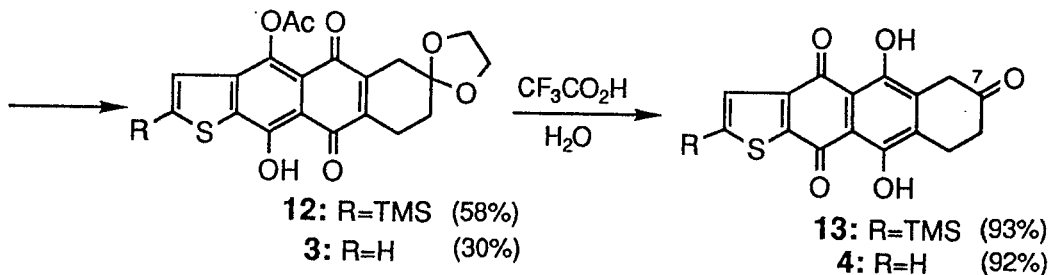
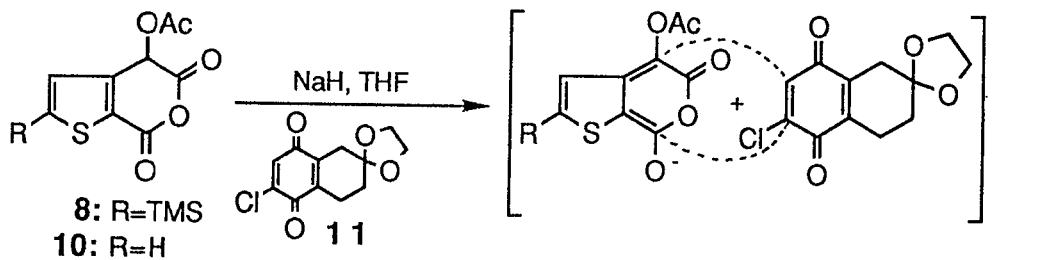


8 を tetrahydrofuran (THF) 中 1.1 当量の水素化ナトリウムで処理することによって生成したナトリウム塩をクロロキノンアセタール (11)<sup>13)</sup> と室温で反応させると, 環化付加体 (12) が位置選択的に得られた. 環化付加体 (12) を TFA で処理すると, 脱アセタール, 脱アセチル化及び B/C 環での enol-keto 異性化が同時に起こり, トリカルボニル体 (13) が得られた. エノール化し易い C-7 位ケトン基への側鎖の導入は, 塩基性の弱い (trimethylsilyl)ethynylcerium(III) chloride<sup>23)</sup> を用いて行った. THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$

で13を 20 当量の (trimethylsilyl)ethynylcerium(III) chloride [THF 中で(trimethylsilyl)ethynyllithium と cerium(III) chloride から調製した] で処理すると、ヒドロキシエチニル体 (14) が定量的に得られた。14 を THF 中黄色酸化第二水銀及び希硫酸で処理して、14 のトリメチルシリルエチニル基を直接アセチル基に変換し、ヒドロキシアセトン体 (15) を得た。15 を benzene 中 ethylene glycol 及び触媒量の *p*-toluenesulfonic acid と共に加熱還流し、アセタール体 (16) とした。16 を THF 中 TBAF により脱シリル化し 17 を得た。常法<sup>24)</sup>により 17 を C-7 位と C-9 位水酸基が *cis* の関係にある目的のアグリコンへと変換しようと、chloroform, 四塩化炭素及び水中で、臭素及び azobisisobutyronitrile (AIBN) と共に加熱還流して臭素化をし、続いて 80% TFA 水溶液中 0°C で脱アセタール化すると、予期に反して 7,9-*trans*-diol 体 (18) が収率 82% で得られた (Scheme 3)。

18 の立体配置については、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのカップリング定数 [ $\delta$  5.37 (brt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=19\text{Hz}$ , 9-CH)],  $\nu$  並びに 18 を無水 dichloromethane 中触媒量の *p*-toluenesulfonic acid 及び 2,2-dimethoxypropane と室温で反応させるとアセタール体 (23) が生じること、により決定した。もし 18 が *cis*-diol ならばアセトニド体 (23') が生成するはずである。

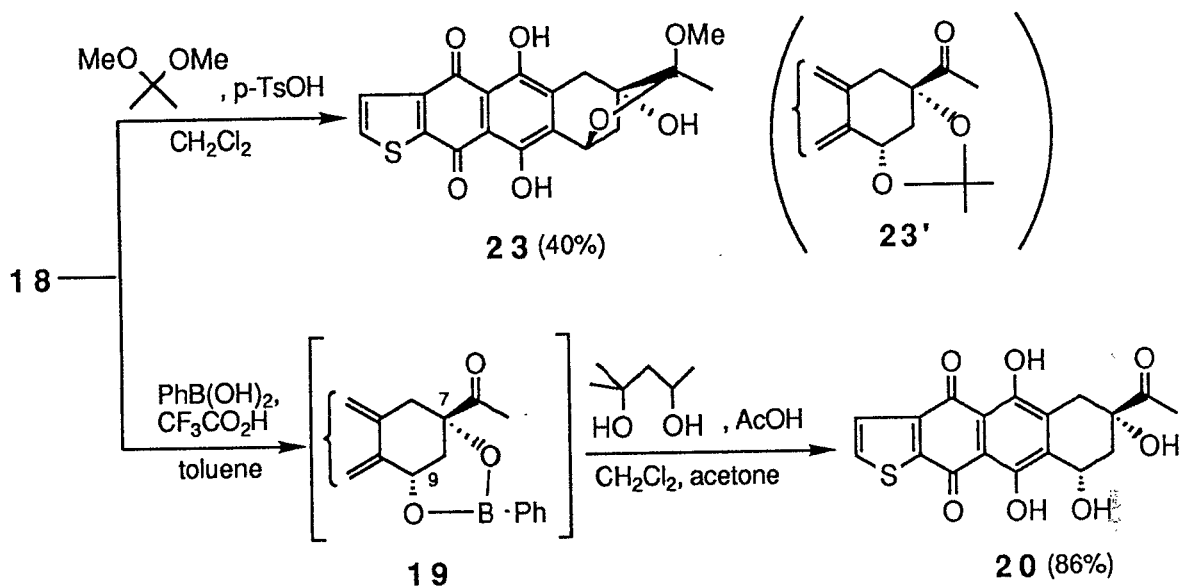
18 から 7,9-*cis*-diol 体 (20) への変換は次のようにして収率良く行うことができた。18 は TFA 中では 7,9-*cis*-diol と 7,9-*trans*-diol との平衡状態になる。ここに benzenboronic acid が存在すると、7,9-*cis*-diol 体から安定な *cis*-boronate 体 (19) 生成の方向に平衡がずれ、最終的には全て 19 に誘導される。続いて、これを dichloromethane と acetone の混合液中 2-methyl-2,4-pentanediol 及び酢酸と室温で攪拌して、C-9 位配置の異性化を起こすことなく脱 boronate 化すると、収率良く目的の 7,9-*cis*-diol 体 (20) が得られた (8より通算収率 33%) (Scheme 4)。



Scheme 3

\*) 一般に真正の anthracyclinone 類の C-7 位プロトン (18 の C-9 位プロトンに相当) は, cis-diol の場合は小さい半値幅 ( $\nu_{1/2}$ =7-12 Hz) のシグナルを示し, trans-diol の場合は大きい半値幅 ( $\nu_{1/2}$ =18-20 Hz) のシグナルを示すことが知られている. <sup>25)</sup>

20はまた、脱シリル化された無水物(10)からも同様の反応(10→3→4→21→22→17→18→19→20)によって得られたが、この場合は全収率が良くなかった(10より通算収率 13%) (Scheme 3)。

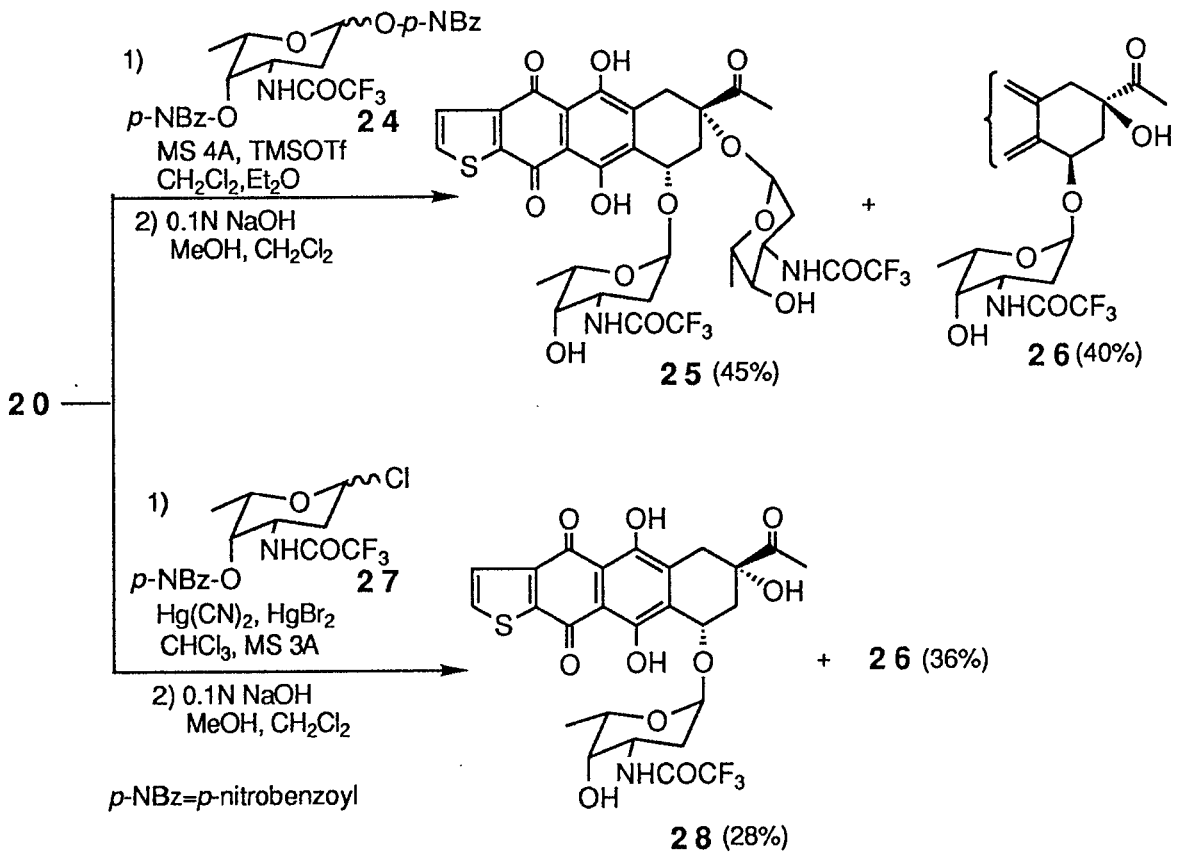


Scheme 4

次に、20と L-daunosamine 誘導体とのグリコシル化反応により、目的のD環がチオフェン環に置換された daunosamin 類縁体(28)の合成を行うことを検討した。まず始めに最近、寺島らによって開発された方法<sup>26)</sup>によるグリコシル化法を検討した。20と適当に保護された L-daunosamine 誘導体(24)とを、無水 dichloromethane 及び無水 ether 混合液中で tri-methylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) 及び molecular sieves 4A 存在下 -15°C で 4 時間反応させると、二種の  $\alpha$ -glycoside 体を得られた。これらの glycoside 体を prep. TLC で分離し、それぞれを 0°C で methanol 及び dichloromethane 混合液中 1 当量の 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で脱保護すると、天然型 [7(S), 9(S)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -bis-



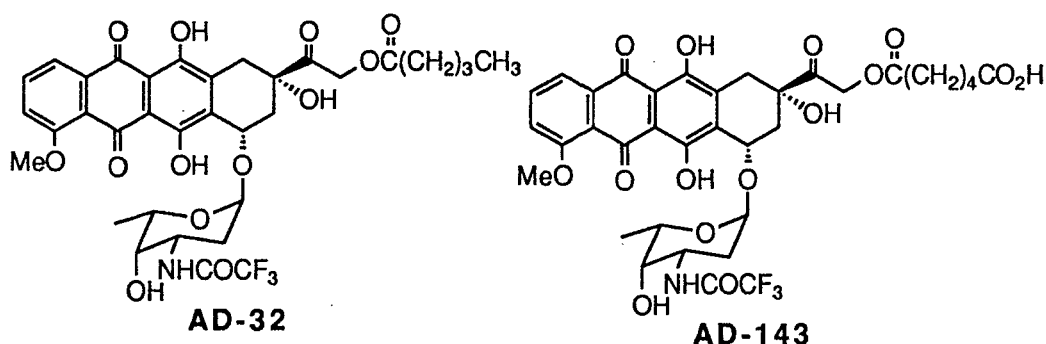
glycoside (25) 及び非天然型 [7(R), 9(R)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside (26) が得られたが, 目的の天然型 [7(S), 9(S)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside (28) は得られなかった. 結局, 28 は水銀塩を用いる Koenigs-Knorr 法でグリコシル化を行うことにより得ることができた. 即ち, 20 と 1-chlorosugar (27)<sup>27)</sup> とを, 無水 chloroform 中シアン化第二水銀, 臭化第二水銀及び molecular sieves 3A 存在下で反応させると二種の  $\alpha$ -glycoside 体を得られ, これらの glycoside 体を prep. TLC で分離し, それぞれを 0°C で methanol 及び dichloromethane 混合液中 1 当量の 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で脱保護すると, 目的の天然型 [7(S), 9(S)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside (28) 及び非天然型 [7(R), 9(R)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside (26) が得られた (Scheme 5).<sup>28)</sup>



Scheme 5

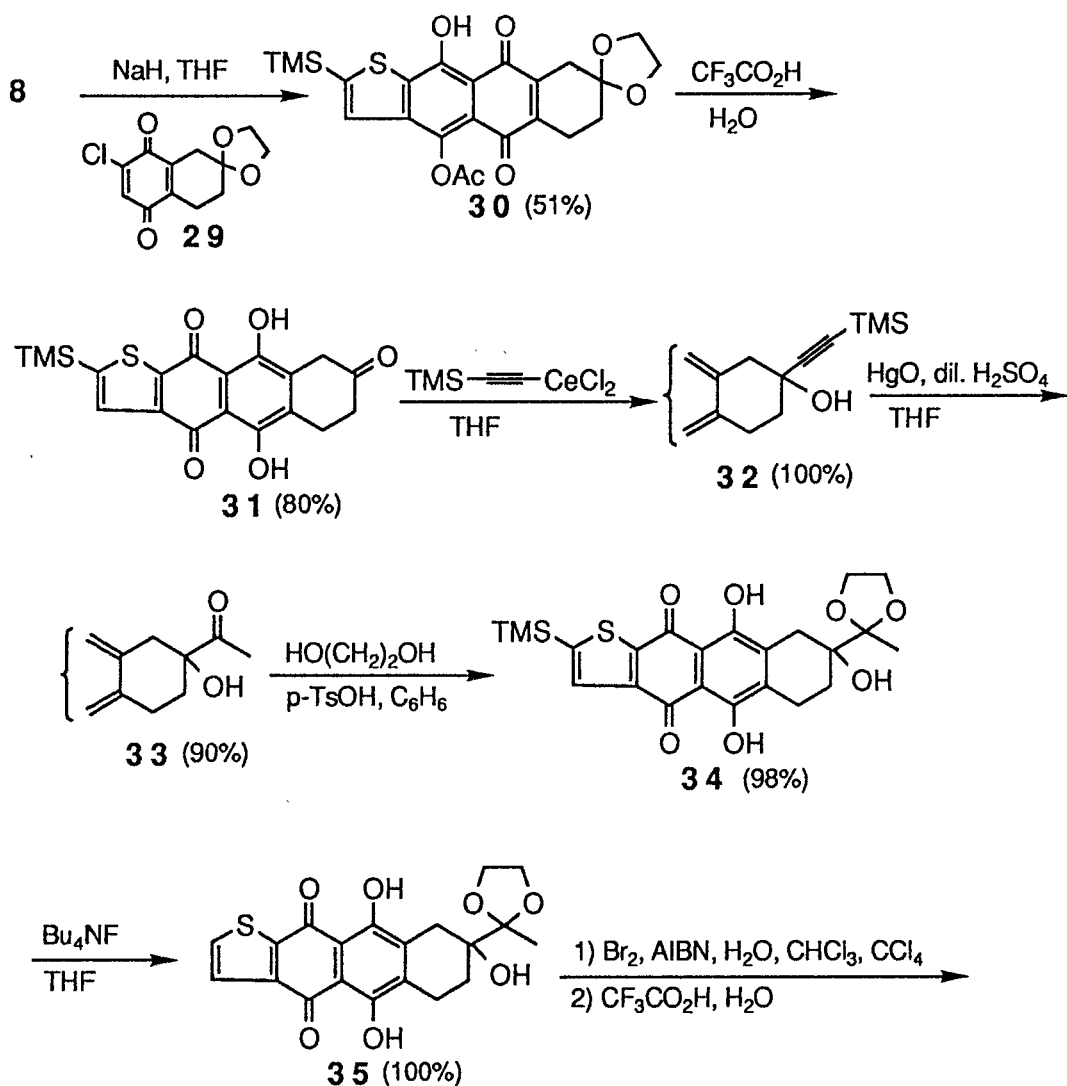
以上で得られたこれらの glycoside 体の構造は、円二色性 (CD),  $^1\text{H-NMR}$  などの各種スペクトルデータにより決定した (実験の部参照). すなわち [7(S), 9(S)] の絶対配置を持つ天然の daunomycin (1 a) は, CD スペクトルにおいて 278 nm に負の極大値 [  $[\theta]_{\text{max}} -1.72 \times 10^4$  (MeOH) ] を示すので, <sup>28)</sup> これとよく似た負の極大値を示す 25 及び 28 が天然型 [7(S), 9(S)] の絶対配置を持ち, これらとは反対の正の極大値を示した 26 が非天然型 [7(R), 9(R)] の絶対配置を持っていると決定した. また,  $^1\text{H-NMR}$  において, これらの glycoside 体の sugar 部アノマー位 (C-1'位) プロトンピークの半値幅が小さい (<7Hz) ことから,  $\alpha$ -glycoside であると決定した. <sup>29)</sup>

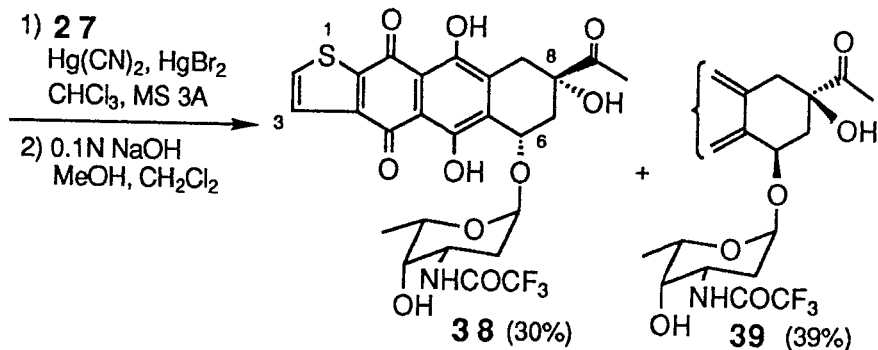
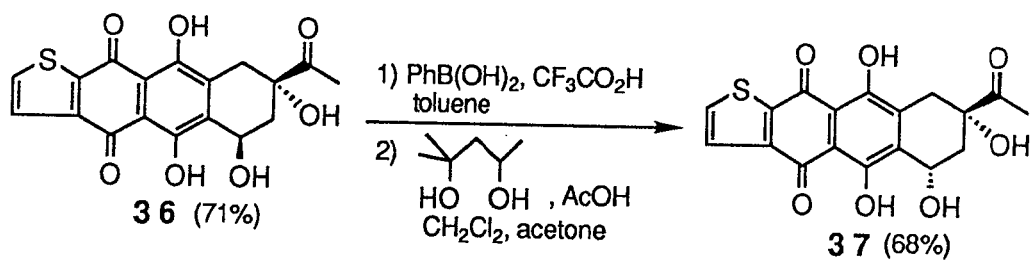
<sup>27)</sup> Daunomycin や adriamycin の N-トリフルオロアセチル体は, 元の化合物と同等, またはそれ以上の抗腫瘍活性を示すことが報告されている. <sup>30)</sup> また AD-32, <sup>31)</sup> AD-143, <sup>32)</sup> のように糖部が N-trifluoroacetyl-daunosamine である化合物が, 優れた抗腫瘍活性を示すことが報告されている. そこで C-3'位アミノ基が, トリフルオロアセチル基で保護されたヘテロアントラサイクリン (28) を合成した.



## 第二節 28の位置異性体(38)の合成

D環がチオフェン環に置換された daunomycin 類縁体(28)の合成に準じて、次に28の位置異性体(38)の合成を検討した。酸無水物(8)と、11の位置異性体であるクロロキノンアセタール(29)<sup>13)</sup>とを水素化ナトリウム存在下で反応させると、12の位置異性体(30)が選択的に得られた。30は12から28への一連の変換反応と全く同様の反応(30→31→32→33→34→35→36→37)を経て38へと導くことができた(Scheme 6)。



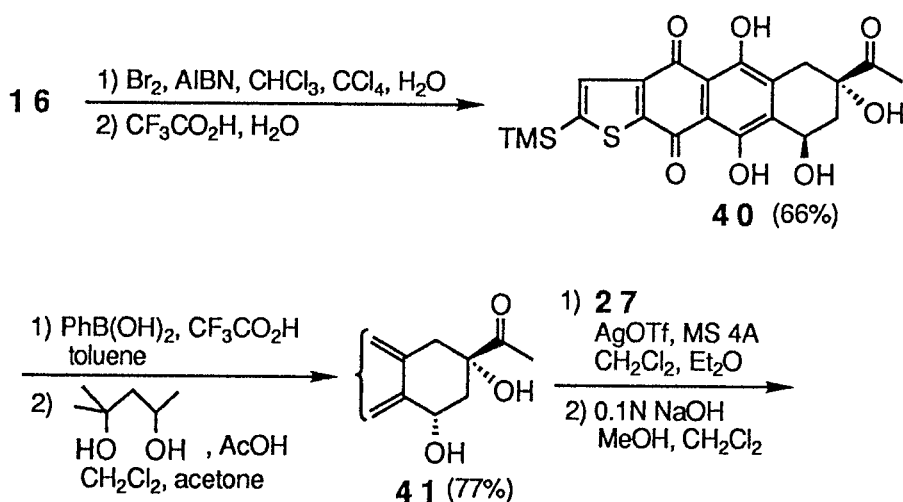


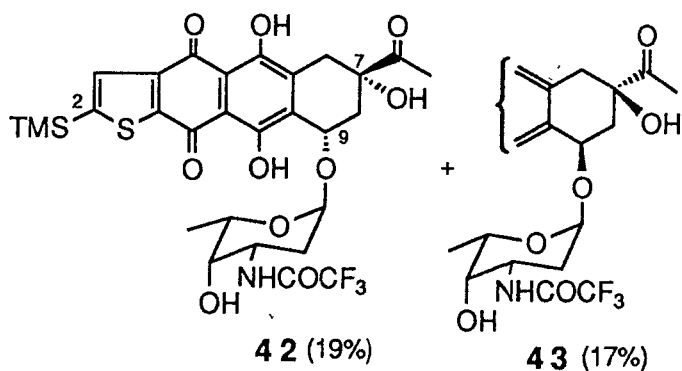
Scheme 6

**38**は CD スペクトルにおいて 295 nm に負の極大値  $[\theta]_{\text{max}} -3.97 \times 10^3$  (EtOH) を示し,  $^1\text{H-NMR}$  の C-1' 位プロトンピークの半値幅は 7Hz で, チオフェン環の位置異性体 (**28**) と各種スペクトルデータは非常によく近似していた.

### 第三節 28の C-2 位トリメチルシリル体 (42) の合成

薬理活性物質にシリル基を導入すると、元の化合物に比べてその薬理活性が増大する例が報告されるようになった。<sup>33)</sup> そこで著者は28の C-2 位トリメチルシリル体 (42) の合成を検討した。16を chloroform, 四塩化炭素及び水中で臭素及び AIBN と共に 40°C で 16 時間攪拌し, 続いて 80% TFA 水溶液中 0°C で処理すると, 7,9-trans-diol 体 (40) が得られた。40は 18から 20への変換反応と同様の方法で, 7,9-cis-diol 体 (41) へと導くことができた。この41と27を, 28の合成の場合と同様の方法でグリコシル化を検討したが, glycoside 体はほとんど得られなかった。そこで水銀塩の代わりに silver trifluoromethanesulfonate (AgOTf)<sup>34)</sup>を用いてグリコシル化を行ったところ, α-glycoside 体 (42及び43) が得られた。即ち, 41と27とを, 無水 dichloromethane 及び ether 混合液中で AgOTf 及び molecular sieves 4A 存在下室温で 12 時間反応させると, 二種の α-glycoside 体 が得られた。これらを 28の合成の場合と同様の方法で分離, 脱保護することにより, 天然型 [7(S), 9(S)] の絶対配置を持つ42及び非天然型 [7(R), 9(R)] の絶対配置を持つ43が得られた (Scheme 6)。





Scheme 7

本章で合成した D 環がチオフェン環に置換された daunomycin 類縁体 (28, 38, 42) の、物理恒数並びに各種スペクトルデータは以下に示す通りである (Table 1) .

Table 1

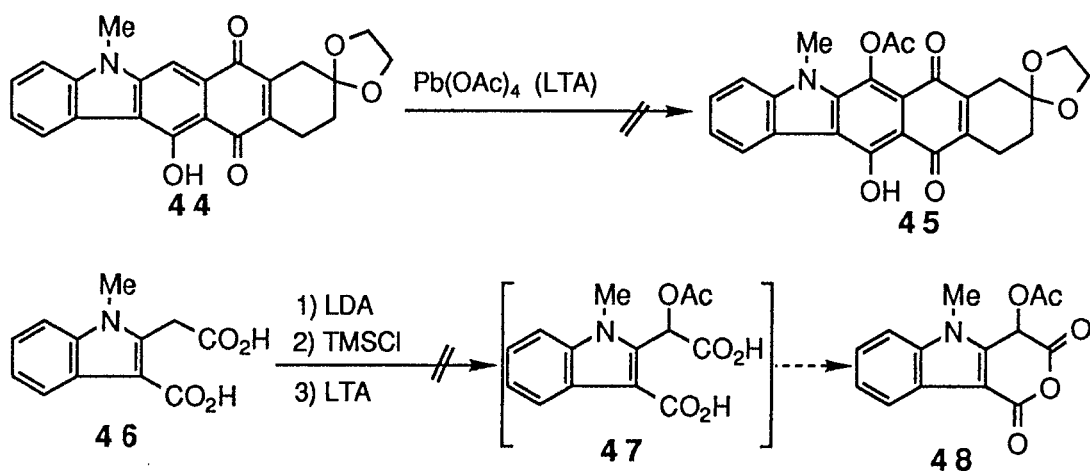
	28	38	42
性状	赤色結晶	赤色結晶	赤色結晶
融点	145-150°C	147-155°C	89-92°C
$[\alpha]_D^{25}$	+152°	+34°	+118°
IR $\text{cm}^{-1}$	1720, 1610	1720, 1610	1720, 1610
$^1\text{H-NMR}$	5.24 ( $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ , 9-CH) 5.48 ( $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH)	5.25 ( $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ , 6-CH) 5.49 ( $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH)	5.24 ( $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ , 9-CH) 5.49 ( $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH)
CD(nm)	$-1.54 \times 10^4 (295)$	$-3.97 \times 10^3 (295)$	$-2.77 \times 10^4 (298)$

第二章 D 環がインドール環に置換された Daunomycin 誘導体 (64) の位置

選択的合成<sup>35)</sup>

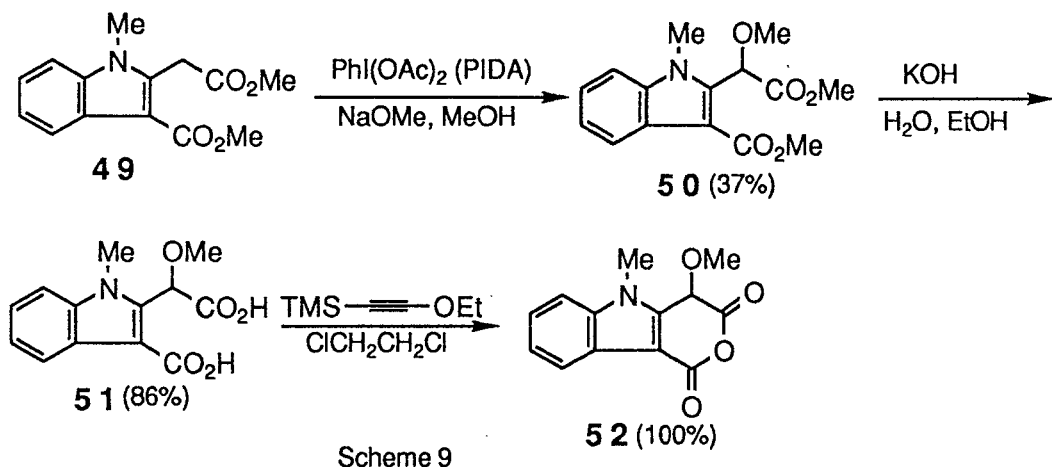
D 環がチオフェン環に置換された daunomycin 誘導体類 (28, 38, 42) の合成に成功したので, 次に著者はヘテロ芳香環として, チオフェン環よりも電子供与性が強く, 生物活性の上でも興味深いインドール環を選び, D 環がインドール環に置換された daunomycin 誘導体 (64) の合成を検討した.

まず合成法を確立している五環性化合物 (44)<sup>20)</sup> の LTA による酸化を行ったが, 目的のアセトキシ体 (45) を全く得ることができなかった. また (3-carboxy-1-methylindol-2-yl)acetic acid (46)<sup>36)</sup> より得られるシリルケテンアセタール中間体を LTA 酸化して 47 とし, 脱水反応により 4-acetoxy-5-methylpyrano[4,3-b]indole-1,3(4H,5H)-dione (48) を合成しようとしたが, これも成功しなかった. いずれの場合も LTA 酸化が成功しなかったのは, インドール環が酸化されやすいためであると考えられる (Scheme 8).

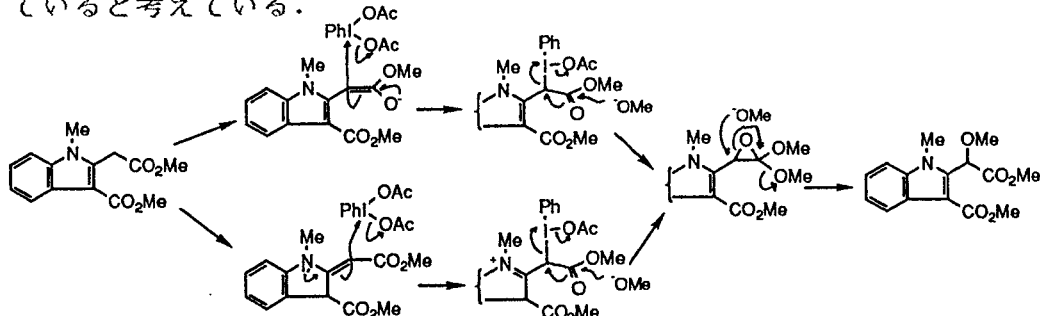


Scheme 8

Moriarty らが,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  [phenyliodosyl diacetate, PIDA] を用いると, フェニル酢酸エステルのエステル基の  $\alpha$  位に酸素官能基を導入できることを報告しているので, <sup>37)</sup> この方法がインドールの系に適用できるかどうかを検討した. 即ち, methyl 3-methoxycarbonyl-1-methylindol-2-yl acetate (49) <sup>36)</sup> を methanol 中 sodium methoxide 存在下 PIDA で処理すると, 2'-methoxy ester (50) が収率 37% で得られた. \*) 50 を ethanol 及び水中, 水酸化カリウムで加水分解し, 続いて 1,2-dichloroethane 中で (trimethylsilyl)ethoxyacetylene で無水物化すると, 4-methoxy-5-methylpyrano[4,3-b]-indole-1,3(4H,5H)-dione (52) が得られた (Scheme 9).



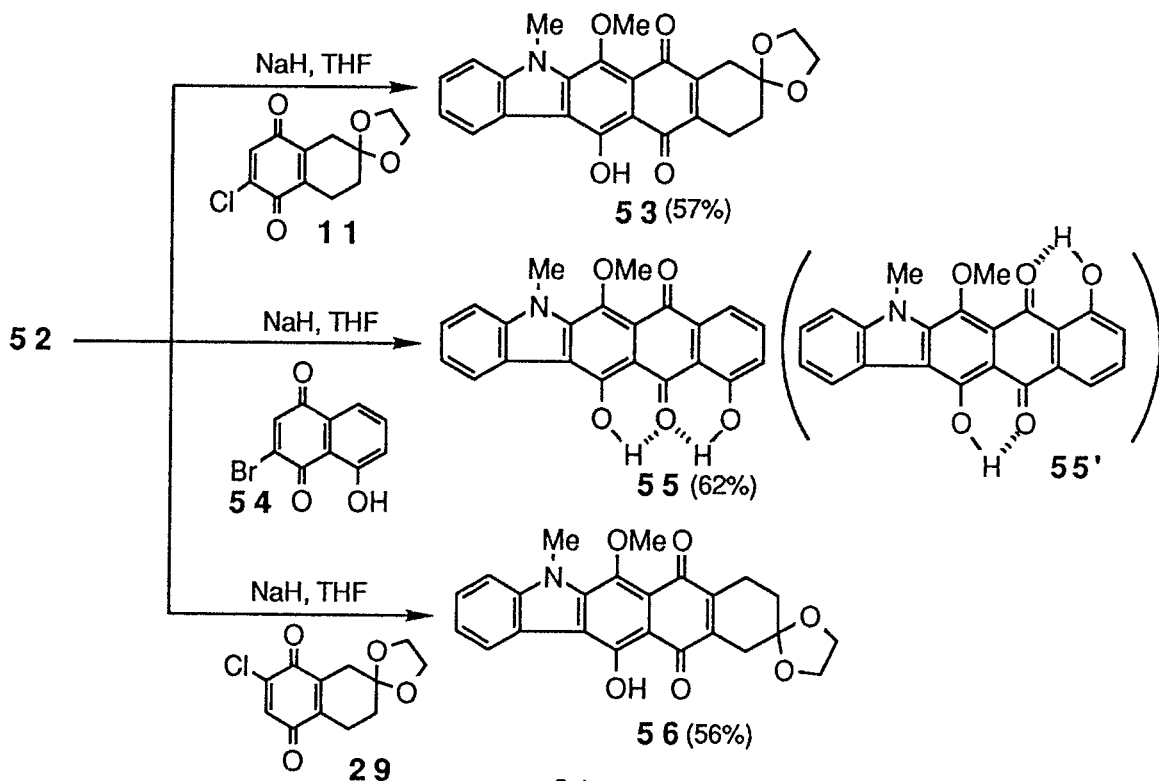
\*) この反応の反応機構は下記の二つのルートか, またはそのいずれかを通っていると考えている.





無水物 (52) から五環性化合物 (53, 55, 及び 56) への変換は, 第一章の場合と同様に, 強塩基によって促進される環化付加反応を用いた。

52 を THF 中 1.1 当量の水素化ナトリウムで処理することにより生成したナトリウム塩と, 11 を室温で反応させると, 環化付加体 (53) が位置選択的に得られた。52 の環化付加反応の配向性は, 第一章のアセトキシヘテロホモフタル酸無水物 (8, 10) から推定し, さらに 3-bromo-5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (54) との反応で単一の環化付加体 (55) を与えることにより決定した。<sup>\*)</sup> 53 の位置異性体 (56) は, 52 のナトリウム塩と 29 との反応により位置選択的に得られた (Scheme 10)。



Scheme 10

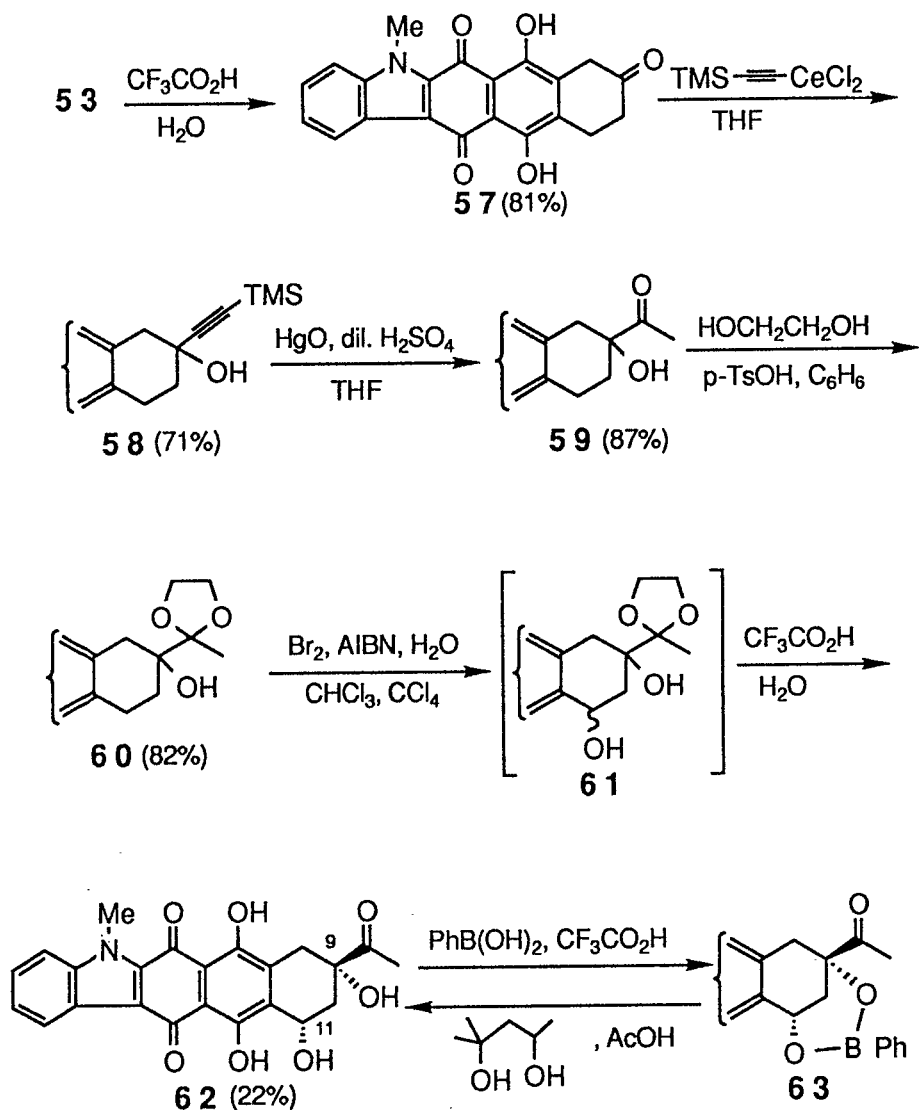
<sup>\*)</sup> この環化付加体の構造は, IR スペクトルにおいて, 水素結合をしていないキノンカルボニル基の吸収 ( $\nu$  1710  $\text{cm}^{-1}$ ) が観測されることにより, 55' ではなく 55 であると決定した。

環化付加体 (53) は TFA 水溶液中で容易に加水分解され、トリカルボニル体 (57) を与えた。57 を無水 THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$  で (trimethylsilyl)-ethynylcerium (III) chloride で処理することにより、ヒドロキシエチニル体 (58) が得られた。58 を黄色酸化第二水銀及び希硫酸存在下 THF 中加熱還流して、トリメチルシリルエチニル基を直接アセチル基に変換し、ヒドロキシアセトン体 (59) を得た。59 を benzene 中 ethylene glycol 及び触媒量の *p*-toluenesulfonic acid と共に加熱還流し、アセタール体 (60) を得た。60 を chloroform, 四塩化炭素及び水中で、臭素及び AIBN と共に加熱還流し、続いて 80% TFA 水溶液中  $0^{\circ}\text{C}$  で加水分解することにより、cis-diol 体 (62) を得ることができた。

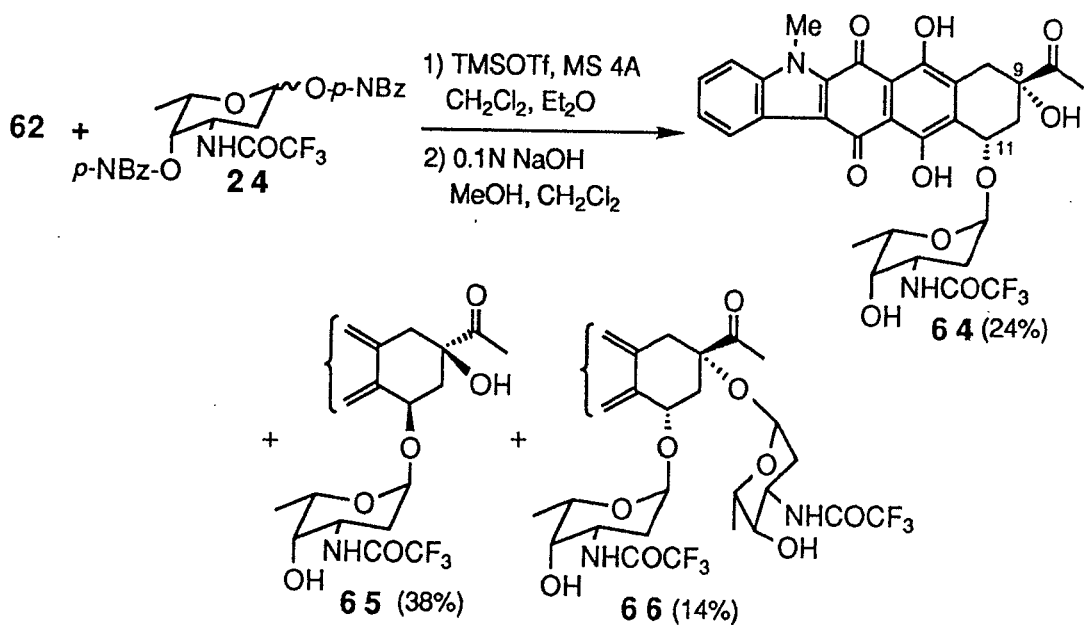
62 の立体配置は、 $^1\text{H-NMR}$  スペクトルにおける 11-CH シグナルのカップリングパターン ( $\delta$  5.25-5.35, 1H, m,  $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ ) より推定した。さらに化学的には、62 を無水 toluene-TFA 中 benzenboronic acid と室温で反応させて cis-boronate 体 (63) を得、これを dichloromethane 及び acetone 中 2-methyl-2,4-pentanediol 及び酢酸で処理し、C-11 位の異性化を起こすことなく脱 boronate 化して得られた cis-diol 体が 62 と一致したことより決定した (Scheme 11)。

こうして得られた cis-diol 体 (62) と、L-daunosamine 誘導体 (24) との TMSOTf を用いたグリコシル化反応を行った。即ち、62 と 24 とを、無水 dichloromethane と無水 ether の混合液中 TMSOTf 及び molecular sieves 4A 存在下  $-15^{\circ}\text{C}$  で 4 時間反応させると、三種の  $\alpha$ -glycoside 体を得られた。これらの glycoside 体を prep. TLC で分離し、 $0^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で脱保護することにより、天然型 [9(S), 11(S)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -glycoside (64) と共に、非天然型 [9(R), 11(R)] の絶対配置を持つ  $\alpha$ -glycoside (65), 及び天然型の絶対配置を持つ

つ  $\alpha$ -bisglycoside (66) を得た。これらの化合物の絶対配置は、第一章の場合と同様に、CD 並びに  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルによって決定した (Scheme 12)。64 の物理恒数並びに各種スペクトルデータを Table 2 に示した。



Scheme 11



Scheme 12

Table 2

	64
性状	赤色結晶
融点	114-118°C
$[\alpha]_D^{25}$	+37°
IR cm <sup>-1</sup>	1720, 1710, 1600.
<sup>1</sup> H-NMR	5.27 ( $\nu_{1/2}$ =6Hz, 11-CH) 5.55 ( $\nu_{1/2}$ =6Hz, 1'-CH)
CD(nm)	-1.40×10 <sup>3</sup> (320)

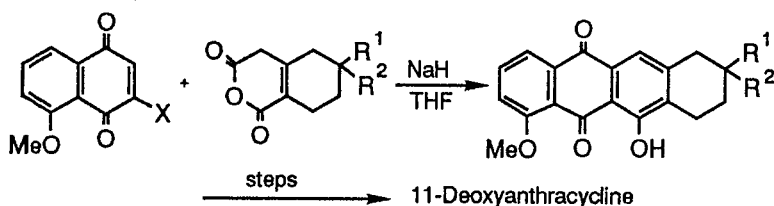
第三章 D 環がヘテロ芳香環に置換された 11-Deoxydaunomycin 誘導体 (84, 90) の合成<sup>38)</sup>

Aclacinomycin A, 11-deoxydaunomycin 等の 11-デオキシアントラサイクリン類は, daunomycin や adriamycin と同程度のまたはそれ以上の強い抗腫瘍活性を示し, 更に aclacinomycin A は, 心臓毒性が adriamycin の 1/10-1/15 と少ないことが報告されている.<sup>8)</sup> 11-deoxyanthracycline 類の合成研究は, 1980 年代に入ってから活発に行われており, 当研究室においても, 既に 4-demethoxy-11-deoxydaunomycin 並びに 11-deoxydaunomycin の全合成に成功している.<sup>14)</sup> そこで著者は D 環がヘテロ芳香環に置換された 11-deoxydaunomycin 誘導体の合成について検討し, D 環がピリジン環 (第一節), 並びにピラジン環 (第二節) に置換された 11-deoxydaunomycin 誘導体を合成することができた.

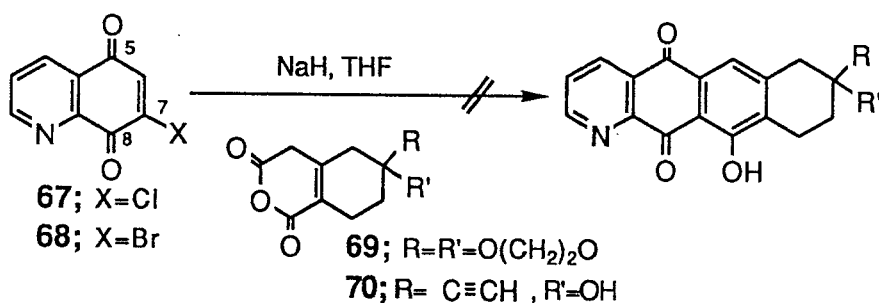
第一節 D 環がピリジン環に置換された 11-Deoxydaunomycin 誘導体 (84) の合成

第一項 テトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70) と 5,8-Dihydro-5,8-dioxoquinoline (70) との位置選択的な環化付加反応による四環性ヒドロキシエチニル体 (73) の合成

当研究室では既に, ハロキノロン類とテトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70)<sup>14)</sup> との, 強塩基によって促進される位置選択的な環化付加反応を用いて 11-deoxyanthracycline 類の合成に成功している.<sup>\*)</sup> そこでこの

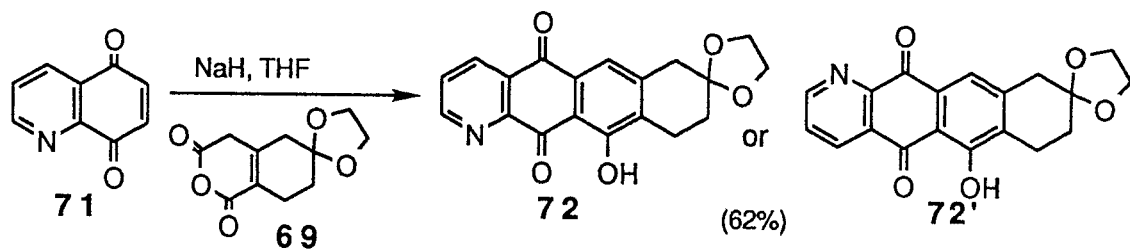


方法を応用し、ヘテロキノン類とテトラヒドロホモフタル酸無水物類との環化付加反応によるヘテロアントラサイクリン類の合成を検討した。始めに 7-halo-5,8-dihydro-5,8-dioxoquinoline 類 (67, 68)<sup>39)</sup> とテトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70)<sup>14)</sup> との、水素化ナトリウム存在下での環化付加反応の検討を行ったが、いずれの場合も目的の環化付加体を得ることができなかつた。これは、キノン類 (67, 68) が塩基に対して不安定であるため、水素化ナトリウムを用いる本条件では環化付加よりも先にキノンが分解してしまったためと考えられる (Scheme 13)。



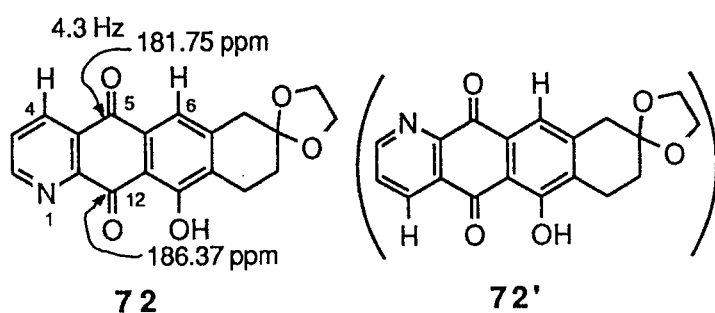
Scheme 13

そこで、塩基に対して安定な無置換の 5,8-dihydro-5,8-dioxoquinoline (71)<sup>40)</sup> とテトラヒドロホモフタル酸無水物類との環化付加反応を検討した。69を THF 中水素化ナトリウムで処理後、71を加え室温で 4 時間攪拌すると、位置選択的に環化付加反応が進行し、単一の環化付加体を得られた (Scheme 14)。



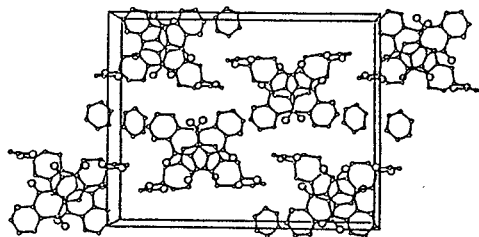
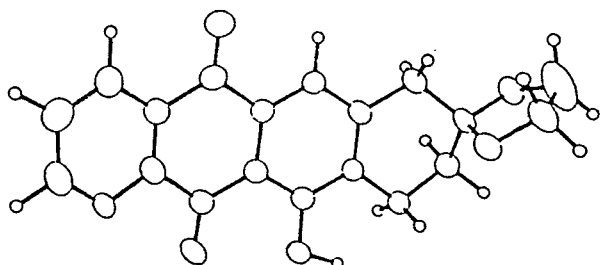
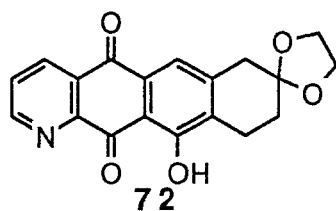
Scheme 14

この環化付加体が72か72'のどちらの構造であるかは、通常のスเปクトルデータからは決定されなかったが、 $^{13}\text{C}$ -NMRを用いる構造解析により推定することができた。即ち、この環化付加体の $^{13}\text{C}$ -NMRスเปクトルをプロトンとデカップリングさせずに測定すれば、72の構造ならば、C-5位のカルボニル炭素のみがC-4位並びにC-6位プロトンとロングレンジカップリングして観測され、C-12位のカルボニル炭素は、プロトンと全くカップリングしないで観測されると予想される。一方、72'の構造ならば、どちらのカルボニル炭素も隣の環のプロトンとロングレンジカップリングして観測されることが予想される。実際に、この環化付加体の $^{13}\text{C}$ -NMRスเปクトルをプロトンとデカップリングさせずに測定したところ、181.75 ppmに現れるC-5位カルボニル炭素のピークのみプロトンとのカップリングが観測され、186.37 ppmに現れるC-12位カルボニル炭素のピークにはカップリングが観測されなかった。このことより、この環化付加体の構造は72'ではなく72であると推定された。このことをさらに明確にするためにC-4位のプロトンのみを選択的にデカップリングして $^{13}\text{C}$ -NMRスเปクトルを測定すると、C-5位のカルボニル炭素は、C-6位プロトンと4.3Hzでロングレンジカップリングをしていることがわかった。また、C-6位のプロトンのみを選択的にデカップリングして $^{13}\text{C}$ -NMRスเปクトルを測定すると、C-5位のカルボニル炭素は、C-4位プロトンと4.3 Hzでロングレンジカップリングをしていることがわかった (Scheme 15)。



Scheme 15

最終的には、この環化付加体のX線結晶構造解析を行うことにより72の構造を確認した。即ち、この化合物を benzene によって再結晶して得られた単結晶を用いて、直接法及び対角近似最小二乗法によりX線結晶構造解析を行い、ピリジン環のN原子の同定は、weighted Fourier法、difference Fourier法及び結合距離より判断し、この化合物の構造が72であると決定することができた (Scheme 16)。



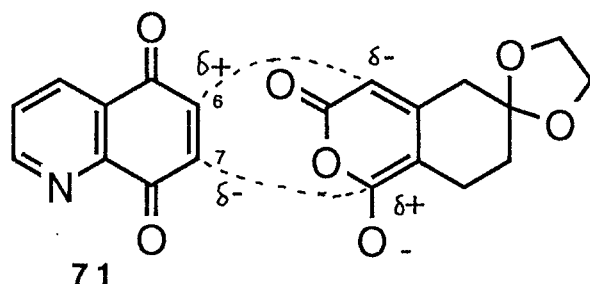
#### Crystal Data

Chemical formula	$C_{19}O_5NH_{15.1/2}C_6H_6$
Molecular weight	337
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$Pna2_1$
Cell constants	$a=24.923(5) \text{ \AA}$ $b=19.865(3)$ $c=7.155(2)$
Volume	$3542(1) \text{ \AA}^3$
Z	8
Final R-value	0.079

Scheme 16

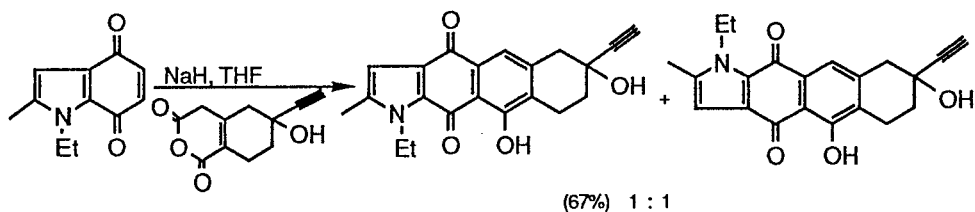


このように無置換のキノン（71）で位置選択性が発現したことは、ピリジン環の電子吸引効果により C-8 位のカルボニル炭素の方が C-5 位のカルボニル炭素より電子密度が低くなり、C-6 位炭素が  $\delta^+$  性を帯びたためと考えられる (Scheme 17) . . .

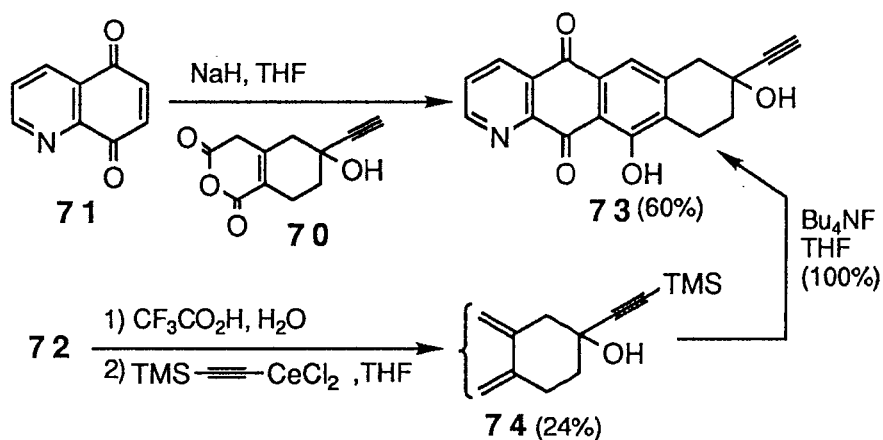


Scheme 17

・) 実際、 $^1\text{H-NMR}$  では 71 の C-6 位オレフィンプロトンが 7.15 ppm, C-7 位オレフィンプロトンが 7.06 ppm と異なった位置に観測される。下記のように、 $^1\text{H-NMR}$  でオレフィンプロトンが 6.42 ppm と同じ位置に観測されるキノンでは、テトラヒドロホモフタル酸無水物との反応では位置選択性が発現しなかった。



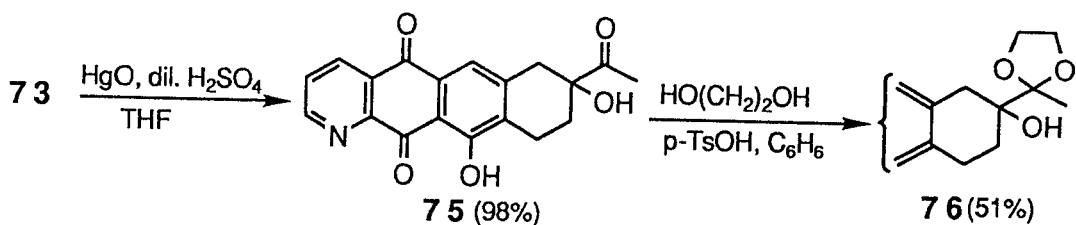
71は、70とも位置選択的に環化付加反応を起こしてヒドロキシエチニル体(73)を与えた。この73の構造は72から誘導することで確認した。即ち72を TFA 水溶液で脱アセタール化し、更に無水 THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$  で (trimethylsilyl)ethynylcerium (III) chloride で処理して74とし、これを THF 中 TBAF で脱シリル化することにより得られた化合物と73が全く一致した (Scheme 18)。



Scheme 18

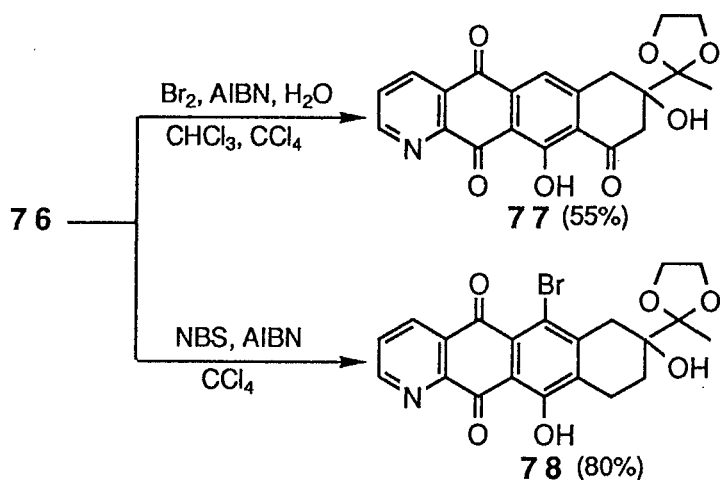
第二項 73からD環がピリジン環に置換された 11-Deoxydaunomycin 誘導体(84)への変換反応

73を黄色酸化第二水銀及び希硫酸と共に THF 中加熱還流してヒドロキシアセトン体(75)を得た。次いで、75を benzene 中 ethylene glycol 及び触媒量の *p*-toluenesulfonic acid と共に加熱還流して76を得た (Scheme 19)。



Scheme 19

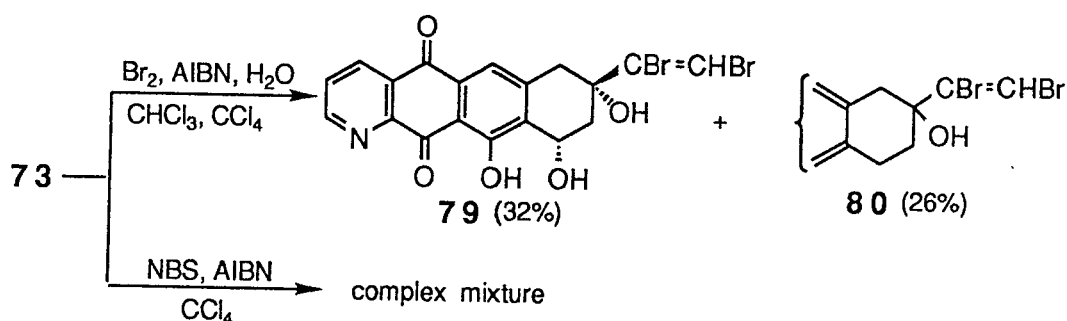
**76** を chloroform, 四塩化炭素及び水中で, 臭素及び AIBN と室温で撹拌すると, diol 体は得られず oxo 体 (**77**) が得られた.<sup>\*)</sup> また **76**, を AIBN 存在下, N-bromosuccimide (NBS) と無水四塩化炭素中加熱還流したところ, C-6 位が臭素化された **78** が生じてしまい, アセタール体 (**76**) から cis-diol 体を合成することを断念した (Scheme 20).



Scheme 20

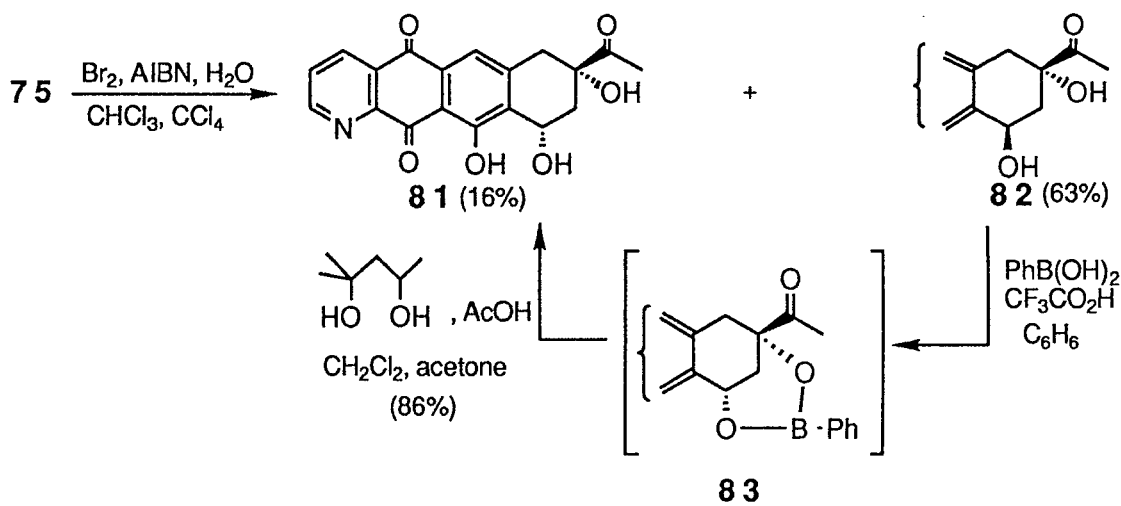
<sup>\*)</sup> 真正のアントラサイクリンの合成の場合や, 他のヘテロアントラサイクリン合成の場合は, この条件で diol 体が生成し, oxo 体は生成しなかった. この場合だけは, 反応温度や臭素の量を変えても diol 体は全く得られなかった.

そこでヒドロキシエチニル体 (73) の A 環部へ水酸基を導入する方法を検討した。73 を chloroform, 四塩化炭素及び水中で, 臭素及び AIBN と室温で攪拌すると, cis-diol であるがエチニル基に臭素が付加した化合物 (79) が得られ, A 環部に水酸基が導入されずエチニル基に臭素のみが付加した化合物 (80) が副生した。また, 73 を AIBN 存在下 NBS と無水四塩化炭素中加熱還流したところ, 複雑な混合物を生じた (Scheme 21)。



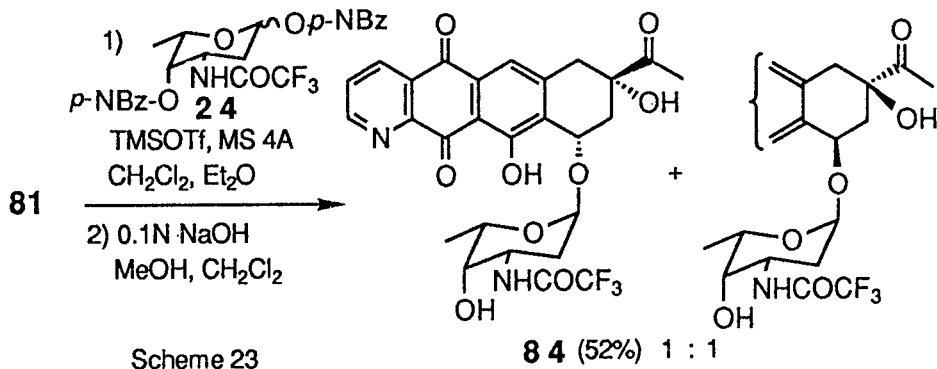
Scheme 21

結局, ヒドロキシアセトン体 (75) を chloroform, 四塩化炭素及び水中で, 臭素及び AIBN と室温で攪拌することにより, cis-diol 体 (81) と trans-diol 体 (82) が得られた。82 は第一章の場合と同様に, 無水 benzene 及び TFA 混合液中 benzenboronic acid と室温で反応させて cis-boronate 体 (83) とし, これを dichloromethane 及び acetone 中 2-methyl-2,4-pentanediol 及び酢酸で脱 boronate 化させることにより, 収率良く 81 へと変換することができた (Scheme 22)。



Scheme 22

次に cis-diol 体 (**81**) と, L-daunosamine 誘導体 (**24**) との TMSOTf を用いたグリコシル化反応を行った. 即ち, **81** と **24** とを, 無水 dichloromethane 及び無水 ether 混合液中 TMSOTf 及び molecular sieves 4A 存在下  $-15^\circ\text{C}$  で 4 時間反応させ, 引き続き methanol 及び dichloromethane 中  $0^\circ\text{C}$  で 1 当量の 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で脱保護を行うと, 分離困難な二つの  $\alpha$ -glycoside の 1:1 のジアステレオマー混合物 (**84**) が得られた (Scheme 23).

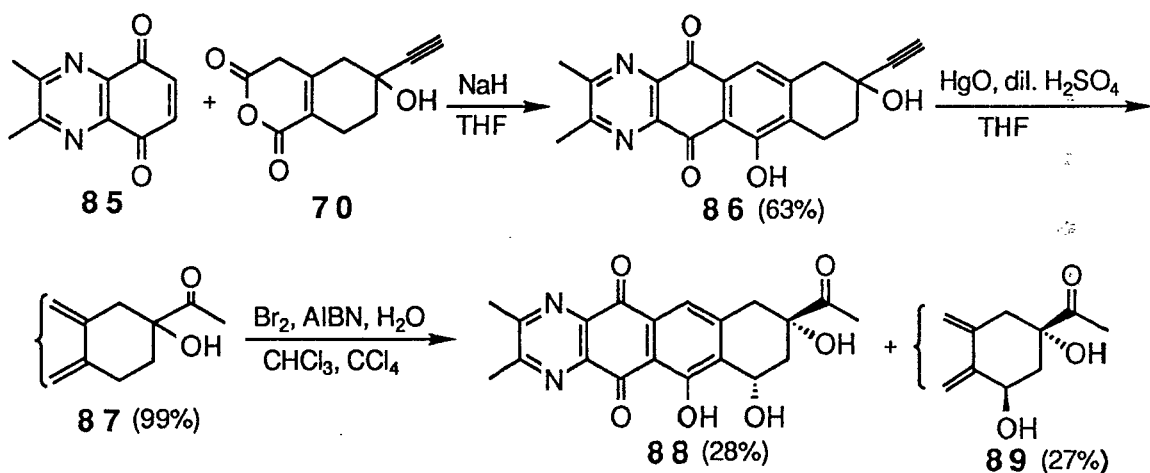


Scheme 23

第二節 D 環がピラジン環に置換された 11-Deoxydaunomycin 誘導体

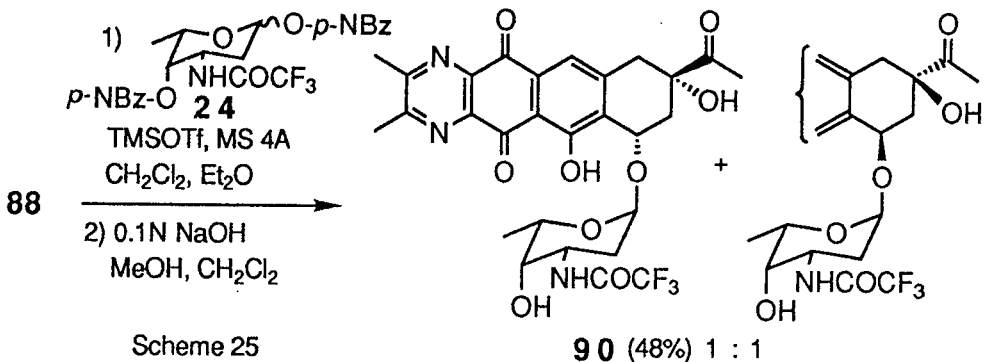
(90) の合成

D 環がピラジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 誘導体の場合は、ピラジン環が対称であるため位置選択性を考慮する必要が無く、最初から無置換のキノン (85) <sup>41)</sup> を用いて環化付加反応を行った。即ち、70 を THF 中水素化ナトリウムで処理後、85 を加え、室温で 4 時間攪拌すると環化付加反応が進行し、86 が得られた。86 を黄色酸化第二水銀及び希硫酸と共に THF 中加熱還流してヒドロキシアセトン体 (87) を得た。87 を chloroform, 四塩化炭素及び水中で、臭素及び AIBN と室温で攪拌すると、cis-diol 体 (88) と trans-diol 体 (89) を得た (Scheme 24)。



Scheme 24

前節で述べた、D 環がピラジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 誘導体の合成の場合と同様に、cis-diol 体 (88) と L-daunosamine 誘導体 (24) との、TMSOTfを用いたグリコシル化反応を行い、得られた glycoside 体を 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で処理して脱保護を行ったところ、この場合も分離困難な二つの  $\alpha$ -glycoside の 1:1 のジアステレオマー混合物 (90) が得られた (Scheme 25)。



D 環がチオフェン環及びインドール環に置換された daunomycin 類縁体類の天然型の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside 類 (28, 38, 42, 64) はマウス白血病細胞 L-1210 及び P-388 に対して *in vitro* で daunomycin (1a) に匹敵する強い細胞毒性を示した。これらの中では、インドール環を有するヘテロアントラサイクリン (64) の活性が一番強かった。チオフェン環を有するヘテロアントラサイクリンの中では、28の活性が強く、42がそれに続き、28の位置異性体である38の活性が一番弱かった。以上のことから、ヘテロ芳香環の種類や環の向きにより活性が異なることがわかった。非天然型の絶対配置を持つ  $\alpha$ -monoglycoside 類 (26, 39, 43, 65) や、 $\alpha$ -bisglycoside 類 (25, 66) は弱い細胞毒性しか示さなかった。現在、D 環がピリジン環並びにピラジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 類縁体類 (84, 90) の *in vitro* における細胞毒性試験を依頼中である。今後、これらのヘテロアントラサイクリン類の *in vivo* における抗腫瘍活性並びに副作用等詳細な検討が必要であるが、著者の方法は、種々のヘテロアントラサイクリンに適用できる優れた合成法を供するものである。

## 結 論

1. ケテンアセタール中間体の LTA 酸化により合成したアセトキシヘテロホモフタル酸無水物 (8, 10) と, クロロキノンアセタール類 (11, 29) との位置選択的な環化付加反応を用いて, D 環がチオフェン環に置換された daunomycin 類縁体 (28, 38, 42) の合成に成功した.
2. エステルの高原子化ヨウ素化合物を用いる酸化によりメトキシヘテロホモフタル酸無水物 (52) を合成し, これとクロロキノンアセタール (11) との位置選択的な環化付加反応を用いて, D 環がインドール環に置換された daunomycin 類縁体 (64) の合成に成功した.
3. 無置換ヘテロキノン類 (71, 85) とテトラヒドロホモフタル酸無水物類 (69, 70) との位置選択的な環化付加反応を用いて, D 環がピリジン並びにピラジン環に置換された 11-deoxydaunomycin 類縁体 (84, 90) の合成に成功した.



## 謝 辞

本研究に際して終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師田村恭光教授（現名誉教授）並びに北泰行助教授に心より感謝致します。また、実験に際し御協力頂きました佐生学博士，赤井周司博士，津越光喜博士，前田ひろし修士，毛利慎一郎修士，堰八淳一修士，本田孝雄修士，奥仲隆一学士，藤井裕士学士，中島豊和学士，種々御便宜を頂きました春田純一博士，藤岡弘道博士，元井律子技官の他，大阪大学薬学部薬品合成化学教室の方々に感謝致します。

また，元素分析を施行せられた千原洋子技官並びに藤原久美子技官，核磁気共鳴スペクトルの測定に御便宜を頂きました鈴木美代子博士，質量分析スペクトルを測定せられた野田透氏，千原洋子技官，並びに藤原久美子技官，X線結晶構造解析を行って頂きました大阪薬科大学，大石宏文氏に感謝致します。

また，本研究において生物活性を測定して頂いたファイザー製薬株式会社新薬開発センター下岡新雄室長に感謝致します。

末筆ながら，本論文に対し，御懇篤なる御指導を賜りました岩田宙造教授に深く感謝し，厚く御礼申し上げます。

## 実 験 の 部

融点 (mp) はすべて未補正である。融点は柳本微量融点測定器を用いて測定した。旋光度は Perkin-Elmer 241 型, 赤外線吸収 (IR) スペクトルは日本分光 HPIR-102 型を用いて測定した。核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR) スペクトルは日立 R-22 型 (90 MHz), JEOL JMN FX-90Q 型 (90 MHz) または JEOL JMN-GX500 型 (500 MHz) を用い, tetramethylsilane を内部標準として測定した。質量分析 (MS) スペクトルは JEOL JMS-D300 型または ESCO EMD-05A 型を用いて, 高分解能質量分析 (Exact MS) スペクトルは JEOL JMS-D300 型を用いて測定した。Fast Atom Bombardment 質量分析 (FAB-MS) スペクトルは JEOL HX-100 型を用いて測定した。円二色性 (CD) スペクトルは JASCO J-500A 型を用いて測定した。カラムクロマトグラフィの吸着剤は Merck silica gel 60 (70-230 mesh ASTM) を使用した。分取薄層クロマトグラフィ (prep. TLC) は Merck pre-coated TLC plates, silica gel 60 F<sub>254</sub> を使用した。

X線結晶構造解析 Cu-K $\alpha$  線による自動四軸回折計でデータの測定を行い,  $\omega$ - $2\theta$  scan 法により  $2\theta$  が  $130^\circ$  までの独立な反射を測定した。次いでこれら反射について偏向因子及びローレンツ因子に対する補正を行った。しかし吸光補正は行わなかった。構造決定は直接法プログラム MULTAN-87 を用いて行った。水素原子以外の原子については異方性温度因子による対角近似最小二乗法で構造の精密化を行った。水素原子の位置については立体化学的考察と等方性温度因子により決定した。窒素原子の位置については結合距離, 結合角, 水素結合並びに weighted Fourier 法により決定した。

## 第一章第一節の実験

### 4-Acetoxy-7,7-ethylenedioxy-11-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra-[2,3-*b*]thiophene-5,10-dione (3)

i) 2からの合成：7,7-Ethylenedioxy-11-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3*b*]thiophene-5,10-dione (2) (38.9 mg, 0.114 mmol) の AcOH (6 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 及び ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (1.5 ml) の混合液中に Pb(OAc)<sub>4</sub> (200 mg, 0.451 mmol) を加え, 40°C で 23 時間攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 残渣をカラムクロマトグラフィ (hexane:Et<sub>2</sub>O) で精製し, 黄色結晶 (3) (10.1 mg, 22%)を得た.

mp 245-250°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Et<sub>2</sub>O). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1770, 1670, 1620. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.8-2.0 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.47 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.7-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 4.04 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) 7.59 (1H, d, *J*=5Hz, 3-CH), 7.72 (1H, d, *J*=5Hz, 2-CH), 13.10 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>S : 400.0614. Found : 400.0608.

ii) 10からの合成：12の合成法と同様にして, NaH (60%, 11 mg, 0.275 mmol), 10 (57 mg, 0.225 mmol) 及び 11 (50.9 mg, 0.225 mmol) から赤色結晶 (3) (27 mg, 30%) を得た. 本品は2より合成したものと完全に一致した.

### 5,10-Dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*b*]thiophene-4,7,11-trione (4)

3 (13.0 mg, 0.0325 mmol) を CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2.0 ml) と水 (0.5 ml) 中 50°C で 8 時間攪拌した. 反応液を室温で減圧濃縮後, 残渣に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) を

加えて溶かし、水と飽和食塩水で順次洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、減圧濃縮した。残渣を prep. TLC ( $\text{CHCl}_3$ ) で精製し、**4** (9.4 mg, 92%) を得た。

mp 287-289°C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$  (KCl)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710, 1597.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.66 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ , 8- $\text{CH}_2$ ), 3.24 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 3.65 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 7.73 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.80 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.13 (1H, s, ArOH), 13.24 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$  : 314.0247. Found : 314.0247.

2-Acetoxy-[2-carboxy-5-(trimethylsilyl)thiophen-3-yl]acetic Acid  
(**7**)<sup>·</sup>)

窒素気流下、 $-78^\circ\text{C}$  で (2-carboxythiophene-3-yl)acetic acid (**5**) (186 mg, 1.0 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) に LDA (4.64 mmol) の無水 THF 溶液 (5 ml) を加えて 30 分間攪拌した。同条件下、 $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.0 ml, 8.0 mmol) を加え 1.5 時間攪拌後、室温まで放冷し、さらに 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に無水 pentane (25 ml) を加え結晶を濾過後、濾液の溶媒を減圧留去し、シリルケテンアセタール中間体 (**6**) を得た (**6** は、精製せずに次の酸化反応に付した)。窒素気流下、**6** を無水  $\text{C}_6\text{H}_6$  (5 ml) に溶かし、この溶液を  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (600 mg, 1.22 mmol) の無水  $\text{C}_6\text{H}_6$  (5 ml) 懸濁液に加えて室温で 1 時間攪拌した。結晶を濾過し、濾液に 10%  $\text{HCl}$  (20 ml) を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml $\times$ 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮し、無色結晶 (**7**) (313 mg, 99%) を得た。

mp 180-188°C (hexane- $\text{Et}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 2950, 1725.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.35 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 7.01 (1H, s, CH), 7.35 (1H, s, ArH), 9.21 (1H, brs,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

2-Acetoxy-[2-carboxy-5-(trimethylsilyl)thiophen-3-yl]acetic Acid Anhydride (8) <sup>\*)</sup>

7 (266 mg, 0.84 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) 溶液に (trimethylsilyl)ethoxyacetylene (179 mg, 1.26 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を 1 時間減圧乾燥 [90°C (0.2 mmHg)] し、オイル状の 8 (252 mg, 100%) を得た。

I R  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1800, 1750.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.38 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 2.27 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.45 (1H, s, CH), 7.17 (1H, s, ArH).

2-Acetoxy-(2-carboxythiophen-3-yl)acetic Acid (9) <sup>\*)</sup>

7 (75 mg, 0.237 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に  $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (200 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。10% HCl (1 ml) を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  (20ml $\times$ 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮し、無色結晶 (9) (57 mg, 97%) を得た。

mp 55-60°C ( $\text{CCl}_4$ - $\text{CHCl}_3$ ). I R  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 2950, 1730.  
 $^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$  : 1.77 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.75 (1H, s, CH), 6.94 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 4-CH), 7.48 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 5-CH).

2-Acetoxy (2-carboxythiophen-3-yl)acetic Acid Anhydride (10) <sup>\*)</sup>

8 の合成法と同様にして、9 (55 mg, 0.225 mmol) から無色結晶 (10) (51 mg, 100%) を得た。

---

<sup>\*)</sup> 7, 8, 9, 10 については、 $^1\text{H-NMR}$  によりその単一性を確認し、次の反応に用いた。

mp 110-113°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>). I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1800, 1760.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.12 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 6.53 (1H, s, CH),

7.23 (1H, d,  $J$ =5Hz, 4-CH), 8.11 (1H, d,  $J$ =5Hz, 5-CH).

4-Acetoxy-7,7-ethylenedioxy-11-hydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-5,10-dione (12)

窒素気流下, NaH (60% in mineral oil, 48 mg, 1.2 mmol) の無水 THF (4 ml) 懸濁液に, 氷冷下 **8** (298 mg, 1.0 mmol) の無水 THF (4 ml) 溶液を加えた. 同温度で 15 分間攪拌後, **11** (245 mg, 1.0 mmol) の無水 THF (9 ml) 溶液を加えた. 室温で 5 時間攪拌後, 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水 (5 ml) を加えて反応をクエンチし, 1N HCl (5 ml) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) に分配した. 水層から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml $\times$ 2) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラムクロマトグラフィ (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:AcOEt=4:1) で精製し, 黄色結晶 (**12**) (272 mg, 58%) を得た.

mp 169-175°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Et<sub>2</sub>O). I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1760, 1660,

1620. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.39 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.8-2.0 (2H, m, 8-

CH<sub>2</sub>), 2.46 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.8-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub> $\times$ 2), 4.04 (4H, s,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.71 (1H, s, 3-CH), 13.14 (1H, s, ArOH). E x a c t MS

Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>SSi : 472.1012. Found : 472.1012.

5,10-Dihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,7,11-trione (13)

**12** (235 mg, 0.498 mmol) を 80% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (50 ml) 中 50°C で 3 時間攪拌した. 反応液を室温で減圧濃縮後, 残渣に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) を加えて溶かし, 水と飽和食塩水で順次洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラ

ムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}=30:1$ ) で精製し、赤色結晶 (**13**) (179 mg, 93%) を得た。

mp 228-231°C (AcOEt). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1610.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.43 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 2.64 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ , 8-CH<sub>2</sub>), 3.18 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ , 9-CH<sub>2</sub>), 3.57 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 7.74 (1H, s, 3-CH), 13.03 (1H, s, ArOH), 13.09 (1H, s, ArOH). MS  $m/z$ : 386 (M<sup>+</sup>). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>SSi : C, 59.05 ; H, 4.69 ; S, 8.30. Found : C, 59.08 ; H, 4.58 ; S, 8.34.

(±)-5,7,10-Trihydroxy-2-trimethylsilyl-7-(trimethylsilyl)ethynyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-h]thiophene-4,11-dione (14)

無水 CeCl<sub>3</sub> (2.3 g, 9.3 mmol) を 2 時間減圧乾燥 [140°C (0.1 mmHg)] 後、無水 THF (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。(trimethylsilyl)-acetylene (1.20 ml, 8.44 mmol) と BuLi (1.6 M, 5.1 ml, 8.15 mmol) を無水 THF 中 -40°C で 30 分間攪拌して (trimethylsilyl)ethynyllithium の THF 溶液を調製し、これを -78°C に冷却した先の CeCl<sub>3</sub> の THF 懸濁液に加えた。同温度で 1 時間攪拌して (trimethylsilyl)ethynylcerium(III) chloride の THF 溶液を調製後、**13** (180 mg, 0.466 mmol) の無水 THF (30 ml) 溶液を加え、-78°C で 2 時間攪拌した。水 (50 ml) を加えてクエンチし、1N HCl (5 ml) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) に分配した。水層をさらに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml×2) で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>) で精製し、赤色結晶 (**14**) (293 mg, 100%) を得た。

mp 108-110°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1600.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.16 (9H, s, C≡CSiMe<sub>3</sub>), 0.42 (9H, s, 2-

SiMe<sub>3</sub>), 1.9-2.4 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.9-3.2 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 7.75 (1H, s, 3-CH), 13.08 (1H, s, ArOH), 13.27 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>SSi : 484.1197. Found : 484.1215.

(±)-7-Acetyl-5,7,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (15)

14 (265 mg, 0.548 mmol), 黄色 HgO (273 mg, 1.096 mmol) 及び 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) を THF 中で 1.5 時間加熱還流した。放冷後 10% HCl (3 ml) を加え, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mlx2) で抽出した。有機層をあわせて, 飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=10:1) で精製し, 赤色結晶 (15) (213 mg, 91%) を得た。mp 197-201°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)。I R  $\nu_{max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1605.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.42 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.8-2.1 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.40 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.7-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 7.74 (1H, s, 3-CH), 13.06 (1H, s, ArOH), 13.22 (1H, s, ArOH)。MS  $m/z$ : 430 (M<sup>+</sup>)。ANAL. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>SSi : C, 58.58 ; H, 5.15 ; S, 7.45.

Found : C, 58.39 ; H, 4.99 ; S, 7.41.

(±)-7-[1,1-(Ethylenedioxy)ethyl]-5,7,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (16)

15 (210 mg, 0.48 mmol), ethylene glycol (0.04 ml, 0.70 mmol) 及び p-toluenesulfonic acid (40 mg) を C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (15 ml) 中, Dean-Stark を用いて発生する水を共沸除去しながら 3 時間加熱還流した。放冷後 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水 (10 ml) の混合液にあげ, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、赤色結晶 (16) (227 mg, 98%) を得た。

mp 198-201°C (hexane-Et<sub>2</sub>O). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.42 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.46 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 2.11 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 2.7-3.0 (4H, m, 8,9-CH<sub>2</sub>x2), 4.08 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.76 (1H, s, 3-CH), 13.14 (1H, s, ArOH), 13.35 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>SSi : 474.1165. Found : 474.1153.

(±)-7-[1,1-(Ethylenedioxy)ethyl]-5,7,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*b*]thiophene-4,11-dione (17)

i) 16からの合成：16 (59 mg, 0.124 mmol) の THF 溶液 (10 ml) に Bu<sub>4</sub>NF · 3H<sub>2</sub>O (50 mg)を加え室温で 15 分間攪拌した。水 (6 ml) を加え CHCl<sub>3</sub> (30 ml x 2) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>: AcOEt=2:1) で精製し、赤色結晶 (17) (50 mg, 100%) を得た。

mp 188-192°C (hexane-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1605.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 1.8-2.1 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.7-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 7.71 (1H, d, *J*=5Hz, 3-CH), 7.76 (1H, d, *J*=5Hz, 2-CH), 13.19 (1H, s, ArOH), 13.42 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>S : 402.0771. Found : 402.0771.

ii) 22からの合成：16の合成法と同様にして、22 (25 mg, 0.070 mmol), ethylene glycol(52.1 mg, 0.0840 mmol) 及び *p*-toluenesulfonic acid (9 mg) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>: AcOEt=5:1) で精製し、赤色結晶 (17) (23.5 mg, 84%) を得た。本品は16から得られたものと完全に一致した。

(7RS,9SR)-7-Acetyl-5,7,9,10-tetrahydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra-  
[2,3-h]thiophene-4,11-dione (18)

17 (34.5 mg, 0.086 mmol) 及び azobisisobutyronitrile (AIBN) (40 mg, 0.24 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  (70 ml),  $\text{CCl}_4$  (5 ml) 及び水 (8 ml) の混合溶媒に溶かし, これに  $\text{Br}_2$  (100 mg) の  $\text{CCl}_4$  溶液 (5 ml) を加え, 2 時間加熱還流した. 放冷後, 飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液でクエンチし, 有機層を分離した. 水層を  $\text{CHCl}_3$  (15 ml $\times$ 2) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を 80%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  水溶液 (25 ml) に溶かし,  $0^\circ\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した. 氷水 (10 ml) を加え,  $\text{CHCl}_3$  (30 ml $\times$ 3) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=10:1$ ) で精製し, 赤色結晶 (18) (26mg, 82%) を得た.

mp  $171\text{-}176^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{C}_6\text{H}_6$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1600.  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.17 (1H, dd,  $J=12.5, 9.5\text{Hz}$ , 8-H), 2.34 (1H, ddd,  $J=12.5, 6.5, 2.5\text{Hz}$ , 8-H), 2.41 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.91 (1H, dd,  $J=18, 2.5\text{Hz}$ , 6-H), 3.08 (1H, dd,  $J=18, 1.5\text{Hz}$ , 6-H), 5.37 (1H, brt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=19\text{Hz}$ , 9-CH), 7.71 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.81 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.16 (1H, s, ArOH), 13.54 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$ : 374.0461. Found: 374.0464

(7RS,9RS)-7-Acetyl-5,7,9,10-tetrahydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra-  
[2,3-h]thiophene-4,11-dione (20)

窒素気流下, 18 (5.6 mg, 0.015 mmol) 及び  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (5.5 mg, 0.045 mmol) を  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.17 ml) と無水 toluene (1.4 ml) の混合液中, 氷冷下 3 時間攪拌後, 徐々に昇温し, 室温で合計 15 時間攪拌した. 反応液を室温で

減圧留去後，残渣に予め氷冷した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(4 ml) を加え，有機層を分離した．有機層を水洗後， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し，減圧濃縮した．残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 及び acetone (3 ml) の混合液に溶かし，2-methyl-2,4-pentanediol (0.1 ml) 及び AcOH (0.1 ml) を加え，室温で 12 時間攪拌した．反応液を予め氷冷した飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 ml) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) の混合液中にあげ，有機層を分離し，水洗後， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し，減圧濃縮した．残渣を pentane (4 ml x 2) で洗浄後，prep. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=10:1$ ) で精製し，赤色結晶 (**20**) (4.8 mg, 86%) を得た．

mp 192-198°C ( $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ )． IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1705, 1605.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.18 (1H, dd,  $\underline{J}=14$ , 4.5 Hz, 8-H), 2.35 (1H, dd,  $\underline{J}=14$ , 2Hz, 8-H), 2.43 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.96 (1H, d,  $\underline{J}=18\text{Hz}$ , 6-H), 3.19 (1H, dd,  $\underline{J}=18$ , 2Hz, 6-H), 3.7-3.8 (1H, br, 9-OH), 4.5-4.6 (1H, br, 7-OH), 5.30 (1H, brd,  $\underline{J}=2\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=10\text{Hz}$ , 9-CH), 7.73 (1H, d,  $\underline{J}=4\text{Hz}$ , 3-CH), 7.81 (1H, d,  $\underline{J}=4\text{Hz}$ , 2-CH), 13.21 (1H, s, ArOH), 13.26 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$  : 374.0459. Found : 374.0471.

(±)-5,7,10-Trihydroxy-7-(trimethylsilyl)ethynyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (**21**)

**14** の合成法と同様にして，窒素気流下，無水  $\text{CeCl}_3$  (192 mg, 0.779 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (0.11 ml, 0.778 mmol) 及び BuLi (1.6 N, 0.48 ml) より調製した (trimethylsilyl)ethynylcerium(III) chloride の無水 THF (4 ml) 溶液に，-78°C で **4** (10 mg, 0.032 mmol) の無水 THF (25 ml) を加え，2.5 時間攪拌した．**14** の合成の場合と同様の方法で後処理をし，得られた粗生成物を prep. TLC ( $\text{CHCl}_3$ ) で精製し赤色結晶

(21) (13.9 mg, 100%) を得た.

mp 184-186°C (hexane-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1655, 1605.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 0.16 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 2.0-2.3 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.8-3.2 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 7.60 (1H, d,  $J$ =5Hz, 3-CH), 7.67 (1H, d,  $J$ =5Hz, 2-CH), 13.03 (1H, s, ArOH), 13.24 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>SSi : 412.0801. Found : 412.0808.

(±)-7-Acetyl-5,7,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*h*]-thiophene-4,11-dione (22)

15の合成法と同様にして, 21 (13.9 mg, 0.034 mmol), 黄色 HgO (18.5 mg, 0.0854 mmol) 及び 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 ml) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>:acetone=50:1) で精製し, 赤色結晶 (22) (9.9 mg, 82%) を得た.

mp 243-246°C (hexane-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1700, 1595.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 1.8-2.1 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 2.83 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.8-3.2 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 3.79 (1H, s, 7-OH), 7.71 (1H, d,  $J$ =5Hz, 3-CH), 7.76 (1H, d,  $J$ =5Hz, 2-CH), 13.13 (1H, s, ArOH), 13.34 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S : 358.0508. Found : 358.0502.

(±)-9,12-Epoxy-5,7,10-trihydroxy-7-[1-(methoxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*h*]thiophene-4,11-dione (23)

窒素気流下, 18 (6.0 mg, 0.015 mmol) 及び *p*-toluenesulfonic acid (1 mg) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (10 ml) に, 2,2-dimethoxypropane (30 mg, 0.288 mmol) を加え室温で 24 時間攪拌した. 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) を

加え、有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を prep. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=3:1$ ) で精製し、赤色結晶 (23) (2.3 mg, 40%) を得た。

mp 120-125°C ( $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1600.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.29 (3H, s, 13- $\text{CH}_3$ ), 1.92 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 8-H), 2.66 (1H, ddd,  $J=11, 6, 1.5\text{Hz}$ , 8-H), 3.10 (1H, d,  $J=19\text{Hz}$ , 6-H), 3.24 (1H, dd,  $J=19, 1.5\text{Hz}$ , 6-H), 3.37 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.48 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ , 9-CH), 7.72 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.78 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 2-CH), 12.90 (1H, s, ArOH), 13.07 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{S}$  : 388.0617. Found : 388.0634.

(-)-(7S,9S)-7,9-O-Bis(3'-N-trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminyI)-7-acetyl-5,10-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (25) 及び (-)-(7R,9R)-9-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminyI)-7-acetyl-5,7,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (26)

窒素気流下、24 (9 mg, 0.017 mmol) 及び molecular sieves 4A (0.2 g) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 ml) と無水  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 ml) の懸濁液に、-40°C で trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) (0.007 ml, 0.034 mmol) を加え、-5°C で 1 時間攪拌した。系を -15°C に冷却後、20 (4.8 mg, 0.013 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 溶液を加え、同温度で 4 時間攪拌した。反応液を AcOEt (15 ml) と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (8 ml) の混合液に激しく攪拌しながらあけ、有機層を分離後、水層から AcOEt (10 ml) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を prep. TLC ( $\text{C}_6\text{H}_6:\text{AcOEt}=4:1$ ) で分離し、二つのグリコシド体の粗生成物

を得た。粗生成物の一つを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) と  $\text{MeOH}$  (10 ml) の混合液に溶かし、窒素気流下、 $0^\circ\text{C}$  で 0.1N  $\text{NaOH}$  (0.06 ml) を加え、30 分間攪拌した。

$\text{AcOH}$  (0.05 ml) を加え、 $\text{AcOEt}$  (20 ml) と 飽和食塩水 (10 ml) の混合液にあけ、有機層を分離し、水層から  $\text{AcOEt}$  (8 ml) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を prep. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=10:1$ ) で精製し、赤色結晶 (25) (5.0 mg, 45%) を得た。同様にして、もう一つの粗生成物より、赤色結晶 (26) (3.1 mg, 40%) を得た。

(-)-25; mp over  $300^\circ\text{C}$  ( $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3^\circ$  ( $c=0.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

I R  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1600.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.55 (3H, d,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 6''- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (3H, d,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.81-2.02 (5H, m, 2', 2''- $\text{CH}_2 \times 2$  and 8-H), 2.34 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.57 (1H, d,  $\underline{J}=14.5\text{Hz}$ , 8-H), 3.02 (1H, d,  $\underline{J}=19\text{Hz}$ , 6-H), 3.72 (1H, dd,  $\underline{J}=19, 2\text{Hz}$ , 6-H), 3.78 (1H, dd,  $\underline{J}=7, 1.5\text{Hz}$ , 4''-CH), 3.88 (1H, q,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 5'-CH), 3.94 (1H, dd,  $\underline{J}=8, 1.5\text{Hz}$ , 4'-CH), 4.24-4.33 (1H, m, 3''-CH), 4.36-4.43 (1H, m, 3'-CH), 4.57 (1H, q,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 5''-CH), 4.96 (2H, m,  $\nu_{1/2}=6\text{Hz}$ , 9, 1''- $\text{CH} \times 2$ ), 5.44 (1H, brd,  $\underline{J}=4\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH), 6.75 (1H, brd,  $\underline{J}=8\text{Hz}$ , 3'-NH), 6.82 (1H, brd,  $\underline{J}=8\text{Hz}$ , 3''-NH), 7.60 (1H, d,  $\underline{J}=4.5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.71 (1H, d,  $\underline{J}=4.5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.30 (1H, s, ArOH), 13.37 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 855  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ . CD (EtOH)  $[\theta]_{\text{max}}$  (nm):  $-1.08 \times 10^4$  (295).

(-)-26; mp  $109\text{-}115^\circ\text{C}$  ( $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -258^\circ$  ( $c=0.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

I R  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1600.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.28 (3H, d,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.88 (1H, td,  $\underline{J}=13.5, 5\text{Hz}$ , 2'-H), 1.95 (1H, dd,  $\underline{J}=15.5, 4\text{Hz}$ , 8-H), 1.85-2.00 (1H, m, 2'-H), 2.40 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.44 (1H, brd,  $\underline{J}=15.5\text{Hz}$ , 8-H), 3.04 (1H, d,  $\underline{J}=19\text{Hz}$ , 6-H),

3.30 (1H, dd,  $J=19$ , 1.5Hz, 6-H), 3.61 (1H, brs, 4'-CH), 4.27-4.34 (1H, m, 3'-CH), 4.46 (1H, s, 7-OH), 4.47 (1H, q,  $J=6.5$ Hz, 5'-CH), 5.34 (1H, brd,  $J=4$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 1'-CH), 5.52 (1H, brt,  $J=3$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 9-CH), 6.67 (1H, brd,  $J=8$ Hz, 3'-NH), 7.75 (1H, d,  $J=5$ Hz, 3-CH), 7.81 (1H, d,  $J=5$ Hz, 2-CH), 13.24 (1H, s, ArOH), 13.42 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 598 [(M-H)<sup>-</sup>].  
CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm): +5.83 $\times 10^4$  (295).

(+)-(7S,9S)-9-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-7-acetyl-5,7,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (28) 及び 26

窒素気流下, 20 (11 mg, 0.029 mmol) の無水 CHCl<sub>3</sub> (10 ml) 溶液に Hg(CN)<sub>2</sub> (22.7 mg, 0.09 mmol), HgBr<sub>2</sub> (12.6 mg, 0.035 mmol) 及び molecular sieves 3A (300 mg) を加え, 室温で 30 分攪拌後, 27 (0.059 mmol) [文献<sup>27)</sup> の方法に従って, 24 (32 mg, 0.059 mmol) より調製した] の無水 CHCl<sub>3</sub> (10 ml) 溶液を加え 24 時間攪拌した. 上記と同量の Hg(CN)<sub>2</sub>, HgBr<sub>2</sub>, molecular sieves 3A, 及び 27 を追加し, さらに 24 時間攪拌した. 反応液を濾過し, 濾液を水及び飽和食塩水洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=10:1) で分離し, 二つのグリコシド体の粗生成物を得た. 粗生成物の一つを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) と MeOH (10 ml) の混合液に溶かし, 窒素気流下, 0.1N NaOH (0.111 ml) を 0°C で加え, 30 分間攪拌した. AcOH (0.05 ml) を加え, AcOEt (20 ml) と 飽和食塩水 (10 ml) の混合液にあけ, 有機層を分離し, 水層から AcOEt (8 ml) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1) で精製し, 赤色結晶 (28) (4.9 mg,

28%)を得た。同様にして、もう一つの粗生成物より赤色結晶(26)(6.3 mg, 36%)を得た。

(+)-28; mp 145-150°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25} +152^\circ$  (c=0.05, CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31 (1H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.84 (1H, td,  $J=13.5, 4$ Hz, 2'-H), 2.01 (1H, dd,  $J=13.5, 5$ Hz, 2'-H), 2.14 (1H, dd,  $J=15.5, 4.5$ Hz, 8-H), 2.33 (1H, dt,  $J=15.5, 2$ Hz, 8-H), 2.42 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.98 (1H, d,  $J=19$ Hz, 6-H), 3.27 (1H, dd,  $J=19, 2$ Hz, 6-H), 3.68 (1H, brs, 4'-CH), 4.20-4.30 (1H, m, 3'-CH), 4.28 (1H, q,  $J=6.5$ Hz, 5'-CH), 5.24 (1H, dd,  $J=4.5, 2$ Hz,  $\nu_{1/2}=8$ Hz, 9-CH), 5.48 (1H, brd,  $J=4$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 1'-CH), 6.65 (1H, brd,  $J=8$ Hz, 3'-NH), 7.74 (1H, d,  $J=5$ Hz, 3-CH), 7.80 (1H, d,  $J=5$ Hz, 2-CH), 13.23 (1H, s, ArOH), 13.27 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 598 [(M-H)<sup>-</sup>].  
CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  $-1.54 \times 10^4$  (295).

## 第一章第二節の実験

### 4-Acetoxy-8,8-ethylenedioxy-11-hydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-5,10-dione (30)

12の合成法と同様にして、NaH (60%, 24.5 mg, 0.61 mmol), 8 (152 mg, 0.225 mmol) 及び 29 (130 mg, 0.51 mmol) から赤色結晶(30) (122 mg, 51%)を得た。

mp 188-192°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Et<sub>2</sub>O). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1660, 1620. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.39 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.9-2.0 (2H, m,



7-CH<sub>2</sub>), 2.46 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.8-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 4.04 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.72 (1H, s, 3-CH), 13.14 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>SSi : 472.1012. Found : 472.1009.

5,10-Dihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,8,11-trione (31)

13の合成法と同様にして、30 (100 mg, 0.212 mmol) から赤色結晶 (31) (65.5 mg, 80%) を得た.

mp 218-222°C (AcOEt). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1610.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.44 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 2.64 (2H, t,  $J=7$ Hz, 7-CH<sub>2</sub>), 3.17 (2H, t,  $J=7$ Hz, 6-CH<sub>2</sub>), 3.55 (2H, s, 9-CH<sub>2</sub>), 7.73 (1H, s, 3-CH), 12.90 (1H, s, ArOH), 13.18 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>SSi : 386.0645. Found : 386.0648.

(±)-5,8,10-Trihydroxy-2-trimethylsilyl-8-(trimethylsilyl)ethynyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (32)

14の合成法と同様にして、無水 CeCl<sub>3</sub> (281 mg, 1.14 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (0.15 ml, 1.05 mmol), BuLi (1.6 N, 0.63 ml, 1.00 mmol)及び31 (22 mg, 0.057 mmol) から赤色結晶 (32) (28.0 mg, 100%) を得た.

mp 86-89°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.17 (9H, s,  $\equiv$ CSiMe<sub>3</sub>), 0.42 (9H, s, 2-SiMe<sub>3</sub>), 1.9-2.4 (2H, m, 7-CH<sub>2</sub>), 2.7-3.3 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 7.74 (1H, s, 3-CH), 13.06 (1H, s, ArOH), 13.23 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>SSi : 484.1196. Found : 484.1208.

(±)-8-Acetyl-5,8,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*h*]thiophene-4,11-dione (33)

15の合成法と同様にして、32 (25 mg, 0.025 mmol), 黄色 HgO (22 mg, 0.104 mmol) 及び 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml) より赤色結晶 (33) (20.2 mg, 90%) を得た。

mp 218-221°C (CCl<sub>4</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.42 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.9-2.0 (2H, m, 7-CH<sub>2</sub>), 2.40 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.8-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 3.78 (1H, brs, 8-OH), 7.77 (1H, s, 3-CH), 13.07 (1H, s, ArOH), 13.26 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>SSi : 430.0906. Found : 430.0918.

(±)-8-[1,1-(Ethylenedioxy)ethyl]-5,8,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*h*]thiophene-4,11-dione (34)

16の合成法と同様にして、33 (18 mg, 0.0419 mmol), ethylene glycol (29.5 mg, 0.0476 mmol) 及び *p*-toluenesulfonic acid (5 mg) より赤色結晶 (34) (19.5 mg, 98%) を得た。

mp 248-250°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.42 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.6-2.3 (2H, m, 7-CH<sub>2</sub>), 2.6-3.2 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub>x2), 4.07 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.75 (1H, s, 3-CH), 13.15 (1H, s, ArOH), 13.31 (1H, s, ArOH). Exact MS

Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>SSi : 474.1165. Found : 474.1168.

(±)-8-[1,1-(Ethylenedioxy)ethyl]-5,8,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-*h*]thiophene-4,11-dione (35)

16から17の合成法と同様にして、34 (59 mg, 0.124 mmol) 及び Bu<sub>4</sub>NF · 3H<sub>2</sub>O (50 mg) より赤色結晶 (35) (51 mg, 100%) を得た。

mp 243-247°C (CCl<sub>4</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.47 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 1.8-2.1 (2H, m, 7-CH<sub>2</sub>), 2.7-3.1 (4H, m, 6,9-CH<sub>2</sub> × 2), 4.08 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.67 (1H, d,  $J=5$ Hz, 3-CH), 7.80 (1H, d,  $J=5$ Hz, 2-CH), 13.22 (1H, s, ArOH), 13.40 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>S : 402.0771. Found : 402.0771.

(6RS,8SR)-8-Acetyl-5,6,8,10-tetrahydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra-[2,3-*b*]thiophene-4,11-dione (36)

18の合成法と同様にして、35 (31.1 mg, 0.077 mmol), AIBN (40 mg, 0.24 mmol) 及び Br<sub>2</sub> (100 mg, 0.625 mmol) より赤色結晶 (36) (20.6 mg, 71%) を得た。

mp 110-115°C (CCl<sub>4</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.18 (1H, dd,  $J=13, 9.5$ Hz, 7-H), 2.35 (1H, ddd,  $J=13, 7, 3$ Hz, 7-H), 2.41 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.92 (1H, dd,  $J=18, 3$ Hz, 9-H), 3.11 (1H, dd,  $J=18, 1.5$ Hz, 9-H), 5.39 (1H, brt,  $J=8$ Hz,  $\nu_{1/2}=19$ Hz, 6-CH), 7.75 (1H, d,  $J=5$ Hz, 3-CH), 7.82 (1H, d,  $J=5$ Hz, 2-CH), 13.00 (1H, s, ArOH), 13.80 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>S : 374.0461. Found : 374.0458.

(6RS,8RS)-8-Acetyl-5,6,8,10-tetrahydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra-[2,3-*b*]thiophene-4,11-dione (37)

20の合成法と同様にして、36 (7.8 mg, 0.021 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (7.7

mg, 0.063 mmol),  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.24 ml), 2-methyl-2,4-pentanediol (0.1 ml) 及び  $\text{AcOH}$  (0.1 ml) より赤色結晶 (**37**) (5.3 mg, 68%) を得た.

mp 203-206°C ( $\text{CCl}_4$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1705, 1605.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 2.18 (1H, dd,  $\underline{J}=14$ , 4.5Hz, 7-H), 2.35 (1H, dd,  $\underline{J}=14$ , 2Hz, 7-H), 2.42 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.95 (1H, d,  $\underline{J}=18\text{Hz}$ , 9-H), 3.15 (1H, dd,  $\underline{J}=18$ , 2Hz, 9-H), 3.65-3.95 (1H, br, 6-OH), 4.45-4.60 (1H, br, 8-OH), 5.31 (1H, brd,  $\underline{J}=4.5\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=10\text{Hz}$ , 6-CH), 7.74 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.81 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.01 (1H, s, ArOH), 13.47 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$  : 374.0459. Found : 374.0464.

(+)-(6S,8S)-6-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-8-acetyl-5,8,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (**38**) 及び (-)-(6R,8R)-6-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-8-acetyl-5,8,10-trihydroxy-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (**39**)

**28**の合成法と同様にして, **37** (12.5 mg, 0.033 mmol),  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  (25.8 mg, 0.190 mmol),  $\text{HgBr}_2$  (27.0 mg, 0.040 mmol), molecular sieves 3A (350 mg) 及び **27** (0.066 mmol) より赤色結晶 (**38**) (5.9 mg, 30%) 及び赤色結晶 (**39**) (7.7 mg, 39%) を得た.

(+)-**38**; mp 147-155°C ( $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34^\circ$  ( $c=0.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1610.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.31 (1H, d,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.83 (1H, td,  $\underline{J}=13.5$ , 5.5Hz, 2'-H), 2.02 (1H, dd,  $\underline{J}=13.5$ , 5.5Hz, 2'-H), 2.14 (1H, dd,  $\underline{J}=14.5$ , 4.5Hz, 7-H), 2.33 (1H, td,  $\underline{J}=14.5$ , 2Hz, 7-H), 2.42 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.98 (1H, d,

$\underline{J}=19\text{Hz}$ , 9-H), 3.27 (1H, dd,  $\underline{J}=19$ , 2Hz, 9-H), 3.67 (1H, brd,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 4'-CH), 4.20-4.31 (2H, m, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 5.25 (1H, dd,  $\underline{J}=4.5$ , 2Hz,  $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ , 6-CH), 5.49 (1H, brd,  $\underline{J}=4\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH), 6.64 (1H, brd,  $\underline{J}=9\text{Hz}$ , 3'-NH), 7.74 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.81 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.04 (1H, s, ArOH), 13.48 (1H, s, ArOH).

FAB-MS (negative)  $m/z$ : 598 [(M-H)<sup>-</sup>]. CD (EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  $-3.97 \times 10^3$  (295).

(-)-**39**; mp 137-142°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>  $-270^\circ$  (c=0.06, CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\text{max}}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, d,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 6'-CH<sub>3</sub>), 1.84-1.98 (3H, m, 2'-CH<sub>2</sub> and 7-H), 2.40 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.45 (1H, brd,  $\underline{J}=14\text{Hz}$ , 7-H), 3.03 (1H, d,  $\underline{J}=19\text{Hz}$ , 9-H), 3.29 (1H, dd,  $\underline{J}=19$ , 1.5Hz, 9-H), 3.61 (1H, brd,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 4'-CH), 4.27-4.34 (1H, m, 3'-CH), 4.48 (1H, q,  $\underline{J}=6.5\text{Hz}$ , 5'-CH), 5.34 (1H, brd,  $\underline{J}=3\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 1'-CH), 5.52 (1H, brt,  $\underline{J}=2\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=7\text{Hz}$ , 6-CH), 6.66 (1H, brd,  $\underline{J}=9\text{Hz}$ , 3'-NH), 7.74 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 3-CH), 7.82 (1H, d,  $\underline{J}=5\text{Hz}$ , 2-CH), 13.04 (1H, s, ArOH), 13.63 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 598 [(M-H)<sup>-</sup>]. CD (EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  $+8.10 \times 10^3$  (295).

### 第一章第三節の実験

(7RS,9SR)-7-Acetyl-5,7,9,10-tetrahydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-b]thiophene-4,11-dione (40)

**16** (30 mg, 0.063 mmol) 及び AIBN (45 mg, 0.27 mmol) を CHCl<sub>3</sub> (5

ml),  $\text{CCl}_4$  (1.5 ml) 及び水 (1.5 ml) の混合溶媒に溶かし, これに  $\text{Br}_2$  (100 mg) の  $\text{CCl}_4$  溶液 (5 ml) を加え,  $40^\circ\text{C}$  で 16 時間攪拌した. 飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (10 ml) でクエンチし, 有機層を分離した. 水層を  $\text{CHCl}_3$  (15 ml $\times$ 2) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を 80%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  水溶液 (20 ml) に溶かし,  $0^\circ\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した. 氷水 (10 ml) を加え,  $\text{CHCl}_3$  (30 ml $\times$ 3) で抽出した. 有機層をあわせ飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep.TLC ( $\text{CHCl}_3:\text{Et}_2\text{O}=5:1$ ) で精製し, 赤色結晶 (40) (18.5 mg, 66%) を得た.

mp  $176\text{--}181^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{Et}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1610.  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.42 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 2.17 (1H, dd,  $J=12.5$ , 9.5Hz, 8-H), 2.33 (1H, ddd,  $J=12.5$ , 6.5, 2.5Hz, 8-H), 2.40 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.91 (1H, dd,  $J=18$ , 2.5Hz, 6-H), 3.08 (1H, dd,  $J=18$ , 1.5Hz, 6-H), 5.37 (1H, brt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\nu_{1/2}=19\text{Hz}$ , 9-CH), 7.82 (1H, s, 3-CH), 13.21 (1H, s, ArOH), 13.64 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{SSi}$ : 446.0855. Found: 446.0855.

(7RS,9RS)-7-Acetyl-5,7,9,10-tetrahydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-h]thiophene-4,11-dione (41)

20の合成法と同様にして, 40 (14.2 mg, 0.032 mmol),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (7.7 mg, 0.063 mmol),  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.24 ml), 2-methyl-2,4-pentanediol (0.1 ml) 及び AcOH (0.1 ml) より得られた粗生成物を prep. TLC (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2=5:1$ ) で精製し, 赤色結晶 (41) (10.9 mg, 77%) を得た.

mp  $121\text{--}126^\circ\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1610.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.41 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 2.17 (1H, dd,  $J=14$ , 5

Hz, 8-H), 2.34 (1H, dt,  $J=14$ , 2Hz, 8-H), 2.43 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.95 (1H, d,  $J=18$ Hz, 6-H), 3.18 (1H, dd,  $J=18$ , 2Hz, 6-H), 5.30 (1H, brd,  $J=3.5$ Hz,  $\nu_{1/2}=9$ Hz, 9-CH), 7.81 (1H, s, 3-CH), 13.21 (1H, s, ArOH), 13.30 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>SSi : 446.0854. Found : 446.0854.

(+)-(7S,9S)-6-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-7-acetyl-5,7,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-h]thiophene-4,11-dione (42) 及び (-)-(7R,9R)-6-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-7-acetyl-5,7,10-trihydroxy-2-trimethylsilyl-6,7,8,9-tetrahydroanthra[2,3-h]thiophene-4,11-dione (43)

窒素気流下, 41 (5.8 mg, 0.013 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 溶液に, molecular sieves 4A (200 mg) 及び 27 (0.026 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) を加えた. 更に, silver trifluoromethanetriplate (6.7 mg, 0.026 mmol) の無水 Et<sub>2</sub>O (4 ml) 溶液を加え, 遮光し, 室温で 12 時間攪拌した. 反応液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (7 ml) の混合液に激しく攪拌しながらあけ, 濾過し, 有機層を分離した. 水層から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=10:1) で分離し, 二つのグリコシド体の粗生成物を得た. 粗生成物の一つを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) と MeOH (10 ml) の混合液に溶かし, 窒素気流下, 0.1N NaOH (0.1 ml) を 0°C で加え, 30 分間攪拌した. AcOH (0.05 ml) を加え, AcOEt (20 ml) と 飽和食塩水 (10 ml) の混合液にあけ, 有機層を分離し, 水層から AcOEt (8 ml) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=10:1) で精製し, 赤色結晶 (42) (1.7 mg, 19%) を得た.

同様にして、もう一つの粗生成物より赤色結晶 (43) (1.5 mg, 17%) を得た。

(+)-42 ; mp 89-92°C (CCl<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).  $[\alpha]_D^{25} +118^\circ$  (c=0.1, CHCl<sub>3</sub>).

I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1610. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.42 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.31 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.84 (1H, td,  $J=13, 4.5$ Hz, 2'-H), 2.01 (1H, dd,  $J=13, 5$ Hz, 2'-H), 2.14 (1H, dd,  $J=14.5, 4.5$ Hz, 8-H), 2.32 (1H, dt,  $J=14.5, 2$ Hz, 8-H), 2.42 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.98 (1H, d,  $J=19$ Hz, 6-H), 3.27 (1H, dd,  $J=19, 2$ Hz, 6-H), 3.68 (1H, brd,  $J=4$ Hz, 4'-CH), 4.20-4.30 (2H, m, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 4.29 (1H, s, 7-OH), 5.24 (1H, dd,  $J=4.5, 2$ Hz,  $\nu_{1/2}=8$ Hz, 9-CH), 5.49 (1H, brd,  $J=4.5$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 1'-CH), 6.65 (1H, brd,  $J=9$ Hz, 3'-NH), 7.83 (1H, s, 3-CH), 13.27 (1H, s, ArOH), 13.32 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 671 [(M-H)<sup>-</sup>]. CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm): -2.77x10<sup>4</sup> (298).

(-)-43 ; mp 113-117°C (CCl<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).  $[\alpha]_D^{25} -275^\circ$  (c=0.1, CHCl<sub>3</sub>).

I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1610. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.43 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.28 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.83-1.98 (3H, m, 2'-CH<sub>2</sub> and 8-H), 2.40 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.44 (1H, brd,  $J=15$ Hz, 8-H), 3.04 (1H, d,  $J=19$ Hz, 6-H), 3.30 (1H, dd,  $J=19, 2$ Hz, 6-H), 3.61 (1H, brd,  $J=3$ Hz, 4'-CH), 4.27-4.34 (1H, m, 3'-CH), 4.46 (1H, s, 7-OH), 4.48 (1H, q,  $J=6.5$ Hz, 5'-H), 5.34 (1H, brd,  $J=3$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 1'-CH), 5.51 (1H, brs,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 9-CH), 6.68 (1H, brd,  $J=9$ Hz, 3'-NH), 7.84 (1H, s, 3-CH), 13.26 (1H, s, ArOH), 13.47 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 671 [(M-H)<sup>-</sup>]. CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm): +5.83x10<sup>4</sup> (298).



## 第二章の実験

### Methyl 2-methoxy-(3-methoxycarbonyl-1-methylindol-2-yl)acetate

#### (50)

窒素気流下, Na (308 mg, 13.4 mmol) を無水 MeOH (40 ml) に溶かして NaOMe を調製し, methyl 3-methoxycarbonyl-1-methylindol-2-yl acetate (49) (1.0 g, 3.38 mmol) を加え, 室温で 10 分間攪拌した. 更に,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1.41 g, 4.39 mmol) を加えて, 3 日間攪拌した. 10% HCl で中性とし,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml $\times$ 2) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラムクロマトグラフィ (hexane:  $\text{Et}_2\text{O}$ =1:1) で精製し, 無色結晶 (50) (364 mg, 37%) を得た.

mp 125-126°C (MeOH). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1685.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.71 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 6.68 (1H, s, CH), 7.7-7.2 (3H, m, ArH), 8.2-8.4 (1H, m, ArH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  : 291.1107. Found : 291.1108.

### 4-Methoxy-5-methylpyrano[4,3-*h*]indole-1,3(4*H*,5*H*)-dione (52)

50 (836 mg, 2.87 mmol) の EtOH (20 ml) 溶液に 30% KOH 水溶液 (5 ml) を加え, 1 時間加熱還流した. 放冷後, 水 (15 ml) を加え, 濃塩酸で pH 1 とし, AcOEt (30 ml $\times$ 4) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮して, 無色結晶 (51) (690 mg, 86%) を得た.

mp 196-202°C (hexane- $\text{Et}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$   $\text{cm}^{-1}$  : 3200-2100, 1705, 1650.  $^1\text{H-NMR}(\text{acetone-}d_6)$   $\delta$  : 3.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (3H,

s, CH<sub>3</sub>), 6.49 (1H, s, CH), 7.1-7.6 (3H, m, ArH), 7.8-7.3 (1H, m, ArH). MS  $m/z$ : 263 (M<sup>+</sup>).

5 1 (670 mg, 2.55 mmol) の ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (60 ml) 懸濁液に (trimethylsilyl)ethoxyacetylene (764 mg, 5.25 mmol) を加え, 50°C で 2 日間攪拌した. 反応液を減圧濃縮後, 残渣を 1 時間減圧乾燥 [40°C (0.2 mmHg)] し, 無色結晶 (5 2) (625 mg, 100%) を得た.

mp 270-275°C (THF). IR  $\nu_{max}$ (KCl)  $cm^{-1}$ : 1780, 1740. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.54 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.81 (1H, s, CH), 7.0-8.1 (4H, m, ArH). Exact MS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: 245.0685. Found: 245.0672.

9,9-Ethylenedioxy-13-hydroxy-6-methoxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-7,12-dione (5 3)

1 2 の合成法と同様にして, NaH (60%, 9.6 mg, 0.24 mmol), 5 2 (53 mg, 0.216 mmol) 及び 1 1 (55 mg, 0.22 mmol) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1) で精製し, 赤色結晶 (5 3) (52 mg, 57%) を得た.

mp 269-277°C (CHCl<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O). IR  $\nu_{max}$ (CHCl<sub>3</sub>)  $cm^{-1}$ : 1640, 1605. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.8-2.0 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 2.6-2.9 (4H, m, 8, 11-CH<sub>2</sub>×2), 3.98 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.05 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.22 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.2-7.5 (3H, m, ArH), 8.3-8.5 (1H, m, ArH), 14.28 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>: 419.1366. Found: 419.1356.

11,13-Dihydroxy-6-methoxy-5-methylnaphtho[2,3-b]carbazole-7,12-dione (55)

窒素気流下, NaH (60%, 7 mg, 0.175 mmol) の無水 THF (5 ml) 懸濁液に, 52 (37 mg, 0.15 mmol) の無水 THF (5 ml) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. これに 54 (16.4 mg, 0.065 mmol) の無水 THF (5 ml) 溶液を加えて, 室温で 14 時間攪拌後, 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (15 ml) でクエンチした. 1N HCl で pH 2 とし, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml×3) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (hexane: Et<sub>2</sub>O=2:1) で精製し, 赤色結晶 (55) (15.1 mg, 62%) を得た.

mp 278-282°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.06 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.36 (1H, m, ArH), 7.42 (1H, t,  $J=7$ Hz, ArH), 7.52 (1H, d,  $J=7$ Hz, ArH), 7.60 (1H, t,  $J=7$ Hz, ArH), 7.64 (1H, t,  $J=7$ Hz, ArH), 7.84 (1H, d,  $J=7$ Hz, ArH), 8.50 (1H, d,  $J=7$ Hz, ArH), 12.41 (1H, s, ArOH), 14.01 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> : 373.0948. Found : 373.0925.

10,10-Ethylenedioxy-13-hydroxy-6-methoxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-b]carbazole-7,12-dione (56)

12 の合成法と同様にして, NaH (60%, 4.8 mg, 0.12 mmol), 52 (25 mg, 0.10 mmol) 及び 29 (26 mg, 0.10 mmol) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1) で精製し, 赤色結晶 (56) (24 mg, 56%) を得た.

mp 168°C (decomp.). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1640, 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.8-2.1 (2H, m, 9-CH<sub>2</sub>), 2.7-2.9 (4H, m, 8,11-CH<sub>2</sub>×2),

3.97 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.06 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.21 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),  
7.2-7.5 (3H, m, ArH), 8.3-8.5 (1H, m, ArH), 14.20 (1H, s, ArOH).

E x a c t MS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> : 419.1366. Found : 419.1358.

7,12-Dihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]-  
carbazole-6,9,13-trione (57)

4の合成法と同様にして、53 (20 mg, 0.048 mmol) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>) で精製し、赤色結晶 (57) (14 mg, 81%) を得た。

mp 269-277°C (CHCl<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 2.65 (2H, t,  $J=7.5$ Hz, 10-CH<sub>2</sub>), 3.24 (2H, t,  $J=7.5$ Hz, 11-CH<sub>2</sub>), 3.62 (2H, s, 8-CH<sub>2</sub>); 4.30 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.30-7.55 (3H, m, ArH), 8.44 (1H, m, ArH), 13.25 (1H, s, ArOH), 13.89 (1H, s, ArOH). E x a c t MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> : 361.0951. Found : 361.0968.

(±)-7,9,12-Trihydroxy-5-methyl-9-(trimethylsilyl)ethynyl-8,9,10,  
11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (58)

14の合成法と同様にして、無水 CeCl<sub>3</sub> (1.6g, 6.7 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (0.95 ml, 6.68 mmol), BuLi (1.6 N, 2.8 ml, 4.48 mmol), 及び無水 THF (20 ml) より (trimethylsilyl)ethynylcerium (III) chloride の無水 THF 溶液を調製し、これに57 (50 mg, 0.14 mmol) の無水 THF (60 ml) 溶液を -78°C で加え、同温度で 2 時間攪拌した。水 (50 ml) を加えてクエンチし、1N HCl で弱酸性にして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml×3) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィ (hexane:AcOEt=5:1) で精製し, 赤色結晶 (58) (44 mg, 71%) を得た.

mp 111-114°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1595. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.18 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 2.0-2.2 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 2.8-3.0 (4H, m, 8,11-CH<sub>2</sub>×2), 4.03 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.25-7.3 (3H, m, ArH), 8.1-8.5 (1H, m, ArH), 13.13 (1H, s, ArOH), 13.66 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Si : 459.1499. Found : 459.1492.

(±)-9-Acetyl-7,9,12-trihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (59)

15の合成法と同様にして, 58 (21 mg, 0.046 mmol), 黄色 HgO (25 mg, 0.116 mmol) 及び 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.6 ml) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=10:1) で精製し, 赤色結晶 (59) (16.5 mg, 87%) を得た.

mp 291-294°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1685, 1605. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.8-1.9 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 1.9-2.0 (2H, m, 11-CH<sub>2</sub>), 2.32 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.84 (1H, d,  $J$ =18Hz, 8-H), 2.96 (1H, d,  $J$ =18Hz, 8-H), 4.22 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.3-7.5 (3H, m, ArH), 8.45 (1H, d,  $J$ =8.5Hz, ArH), 13.40 (1H, s, ArOH), 13.90 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> : 405.1213. Found : 405.1229.

(±)-9-[1,1-(Ethylenedioxy)ethyl]-7,9,12-trihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (60)

16の合成法と同様にして, 59 (25 mg, 0.061 mmol), ethylene glycol

(0.04 ml, 0.070 mmol) 及び p-toluenesulfonic acid (2 mg) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1) で精製し, 赤色結晶 (60) (22.8 mg, 82%) を得た.

mp 255-257°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.43 (3H, s, 15-CH<sub>3</sub>), 1.9-2.2 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 2.7-3.1 (4H, m, 8,11-CH<sub>2</sub>x2), 4.05 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.19 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.2-7.5 (3H, m, ArH), 8.1-8.5 (1H, m, ArH), 13.27 (1H, s, ArOH), 13.78 (1H, s, ArOH). Exact MS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> : 449.1475. Found : 449.1498.

(9RS,11RS)-9-Acetyl-7,9,11,12-tetrahydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (62)

i) 60からの合成: 60 (50 mg, 0.111 mmol) 及び AIBN (60 mg, 6.36 mmol) を CHCl<sub>3</sub> (60 ml), CCl<sub>4</sub> (8 ml) 及び水 (10 ml) の混合溶媒に溶かし, これに Br<sub>2</sub> (100 mg, 0.625 mmol) の CCl<sub>4</sub> 溶液 (5 ml) を加え, 12 時間加熱還流した. 放冷後, 飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) でクエンチし, 有機層を分離した. 水層をCHCl<sub>3</sub> (25 mlx2)で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1) で精製し, 赤色結晶 (61) を得た. これを 0°C で 80% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 水溶液(15 ml) に溶かし, 同温度で 1.5 時間攪拌した. 反応液に氷水 (7 ml) を加え, CHCl<sub>3</sub> (30 mlx3) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラムクロマトグラフィ(CHCl<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1)で精製し, 赤色結晶 (62) (10.3 mg, 22%) を得た.

mp 110-116°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1600.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.1-2.3 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 2.43 (3H, s, COCH<sub>3</sub>),

2.95 (1H, m, 8-H), 3.07 (1H, m, 8-H), 4.24 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 5.25-5.35 (1H, m,  $\nu_{1/2}=8\text{Hz}$ , 11-CH), 7.4-7.45 (3H, m, ArH), 8.1-8.4 (1H, m, ArH), 13.12 (1H, s, ArOH), 13.98 (1H, s, ArOH).

Exact MS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> : 421.1159. Found : 421.1149.

ii) **63**からの合成：**63** (7 mg, 0.014 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) 及び acetone (0.1 ml) の混合液に, 2-methyl-2,4-pentanediol (0.1 ml) 及び AcOH (0.1 ml) を加え, 室温で 3 時間攪拌した. 反応液に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 ml) を加え, 有機層を分離した. 有機層を水洗後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を pentane (10 ml×2) で洗い, カラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O=5:1) で精製し, 赤色結晶 (**62**) (4.7 mg) を得た. 本品は **60** から得られたものと完全に一致した.

(±)-9-Acetyl-7,12-dihydroxy-5-methyl-6,13-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-b]carbazole-9,11-diyl Phenylboronate (**63**)

窒素気流下, **62** (12 mg, 0.029 mmol) 及び PhB(OH)<sub>2</sub> (9 mg, 0.074 mmol) を CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.05 ml) と無水 toluene (2 ml) の混合液中, 室温で 14.5 時間攪拌した. 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 ml) でクエンチし, 有機層を分離した. 水層を C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (10 ml×2) で抽出し, 有機層をあわせて水洗後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し, 減圧濃縮し, 赤色結晶 (**63**) (14.7 mg) を得た. Hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> から再結晶し, 純粋な **63** を得た.

mp 232-235°C (hexane-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\text{max}}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1715, 1640, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.2-2.4 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 2.57 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 3.15-3.25 (2H, m, 8-CH<sub>2</sub>), 4.20 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 5.75-5.80 (1H, m, 11-CH), 7.2-7.6 (5H, m, ArH), 7.6-8.0 (3H, m, ArH), 8.2-8.3 (1H, m, ArH), 13.02 (1H, s, ArOH), 13.85 (1H, s, ArOH). MS  $m/z$  :

507 (M<sup>+</sup>).

(+)-(9S,11S)-11-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-9-acetyl-7,9,12-trihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (64), (-)-(9R,11R)-11-O-(3'-N-Trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-9-acetyl-7,9,12-trihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (65) 及び (-)-(9S,11S)-11-O-Bis(3'-N-trifluoroacetyl- $\alpha$ -L-daunosaminy)-9-acetyl-7,12-dihydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[2,3-h]carbazole-6,13-dione (66)

窒素気流下, 24 (19 mg, 0.035 mmol) 及び molecular sieves 4A (0.4 g) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) と無水 Et<sub>2</sub>O (2 ml) の懸濁液に -40°C で TMSOTf (0.014 ml, 0.074 mmol) を加え, -5°C で 1 時間攪拌した. 系を -15°C に冷却後, 62 (11.5 mg, 0.027 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 溶液を加え, 同温度で 4 時間攪拌した. 反応液を AcOEt (18 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (16 ml) の混合液に激しく攪拌しながらあげ, 有機層を分離後, 水層から AcOEt (8 ml) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=20:1) で分離し, 三つのグリコシド体の粗生成物を得た. 粗生成物の一つを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) と MeOH (5 ml) の混合液に溶かし, 窒素気流下, 0°C で 0.1N NaOH (0.09 ml) を加え, 30 分間攪拌した. AcOH (0.05 ml) を加え, AcOEt (10 ml) と飽和食塩水 (5 ml) の混合液にあげ, 有機層を分離し, 水層から AcOEt (8 ml) で抽出した. 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetone=10:1) で精製し, 赤色結晶 (64) (4.2 mg, 24%) を得た. 同様にして, 他の粗生成物より, 赤色結晶



(65) (6.7 mg, 38%) 及び赤色結晶 (66) (3.3 mg, 14%) を得た。

(+)-64 ; mp 114-118°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25} +37^\circ$  (c=0.15, CHCl<sub>3</sub>).

I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1710, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :  
1.32 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.85 (1H, td,  $J=13, 4.5$ Hz, 2'-H),  
2.02 (1H, dd,  $J=13, 4.5$ Hz, 2'-H), 2.15 (1H, dd,  $J=15, 2$ Hz, 10-H),  
2.32 (1H, brd,  $J=15$ Hz, 10-H), 2.43 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.96 (1H, d,  $J=$   
18.5Hz, 8-H), 3.26 (1H, dd,  $J=18.5, 2$ Hz, 8-H), 3.68-3.76 (1H, m,  
4'-CH), 4.19-4.29 (2H, m, 3',5'-CH<sub>2</sub>), 4.30 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.33  
(1H, s, 9-OH), 5.27 (1H, brd,  $J=2$ Hz,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 11-CH), 5.55 (1H,  
brd,  $J=4.5$ Hz,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 1'-CH), 6.65 (1H, brd,  $J=8$ Hz, 3'-NH),  
7.51-7.55 (3H, m, ArH), 8.42 (1H, d,  $J=8$ Hz, ArH), 13.24 (1H, s,  
ArOH), 14.03 (1H, s, ArOH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 645  
[(M-H)-]. CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  $-1.40 \times 10^3$  (320).

(-)-65 ; mp 101-105°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25} -273^\circ$  (c=0.15, CHCl<sub>3</sub>).

I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1710, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :  
1.32 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.86-2.50 (4H, m, 2',10-CH<sub>2</sub>x2), 2.42  
(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 3.01 (1H, d,  $J=19$ Hz, 8-H), 3.29 (1H, dd,  $J=19, 1.5$   
Hz, 8-H), 3.60-3.68 (1H, m, 4'-CH), 4.30-4.40 (1H, m, 3'-CH), 4.32  
(3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.51 (1H, s, 9-OH), 4.57 (1H, q, 5'-CH), 5.36 (1H,  
brd,  $J=4$ Hz,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 1'-CH), 5.54 (1H, brd,  $J=2$ Hz,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 11-  
CH), 6.69 (1H, brd,  $J=8$ Hz, 3'-NH), 7.50-7.60 (3H, m, ArH), 8.42  
(1H, d, ArH), 13.26 (1H, s, ArOH), 14.18 (1H, s, ArOH). FAB-MS  
(negative)  $m/z$ : 645 [(M-H)-]. CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  $+5.0 \times 10^3$   
(320).

(-)-66 ; mp 255-260°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25} -46^\circ$  (c=0.05, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.55 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6''-CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, d,  $J=6.5$ Hz, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.81-2.04 (5H, m, 2',2''-CH<sub>2</sub>x2 and 10-H), 2.33 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.54 (1H, d,  $J=13$ Hz, 10-H), 2.95 (1H, d,  $J=19$ Hz, 8-H), 3.65 (1H, dd,  $J=19, 2$ Hz, 8-H), 3.78 (1H, brs, 3''-CH), 3.90-3.93 (2H, m, 4',4''-CHx2), 4.26-4.28 (1H, m, 3'-CH), 4.29 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.38-4.42 (1H, m, 5'-CH), 4.57 (1H, q,  $J=6.5$ Hz, 5''-CH), 4.95 (2H, m,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 1'',11-CH), 5.47 (1H, m,  $\nu_{1/2}=6$ Hz, 1'-CH), 6.75 (1H, brd,  $J=8.5$ Hz, 3'-NH), 6.83 (1H, brd,  $J=8.5$ Hz, 3''-NH), 7.39-7.53 (3H, m, ArH), 8.41 (1H, d,  $J=8$ Hz, ArH), 13.36 (1H, s, ArOH), 14.02 (1H, s, ArOH).  
FAB-MS(negative)  $m/z$ : 870 [(M-H)<sup>-</sup>]. CD(EtOH)[ $\theta$ ]<sub>max</sub> (nm):  
-5.1x10<sup>3</sup> (320).

### 第三章第一節第一項の実験

#### 1-Aza-8,8-ethylenedioxy-11-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (72)

窒素気流下, NaH (60%, 34 mg, 0.85 mmol) の無水 THF (8 ml) 懸濁液に, 氷冷下 69 (180 mg, 0.80 mmol) の無水 THF (8 ml) 溶液を加えた. 同温度で 3 分間攪拌後, 71 (140 mg, 0.88 mmol) の無水 THF (8 ml) 溶液を加えた. 室温で 3 時間攪拌後, 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (8 ml) を加えて, 反応をクエンチし, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) を加え, 有機層を分離した. 水層をさらに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mlx3) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣をカラムクロマトグラフィ (hexane:AcOEt=1:3) で精製し, 黄色結晶 (72) (166 mg, 62%) を得た.

mp 223-225°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1675, 1640, 1605, 1580. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 2.02 (2H, t,  $J=7$ Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3.06 (2H, t,  $J=7$ Hz, 10-CH<sub>2</sub>), 3.09 (2H, s, 7-CH<sub>2</sub>), 4.06 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.55 (1H, s, 6-CH), 7.73 (1H, dd,  $J=8, 5$ Hz, 3-CH), 8.60 (1H, dd,  $J=8, 1.5$ Hz, 4-CH), 9.10 (1H, dd,  $J=5, 1.5$ Hz, 2-CH), 12.96 (1H, s, 11-OH). <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 22.35 (9-CH<sub>2</sub>), 30.33 (10-CH<sub>2</sub>), 39.95 (7-CH<sub>2</sub>), 64.65 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 107.06, 113.41, 120.63 (6-CH), 128.01 (3-CH), 129.74, 130.76, 133.20, 135.39 (4-CH), 145.34, 148.82, 154.79 (2-CH), 161.28, 181.70 (5-CO), 186.33 (12-CO). MS  $m/z$ : 337 (M<sup>+</sup>). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> : C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15. Found : C, 67.72; H, 4.28; N, 3.99.

Crystal data : C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, Mr=337.33, orthorhombic, Pna2<sub>1</sub>, a=24.923 (5), b=19.865(3), c=7.155(2) Å, v=3452(1) Å<sup>3</sup>, z=8, D<sub>c</sub>=1.2651 gcm<sup>-3</sup>,  $\mu$ (Cu-K $\alpha$ )=7.32 cm<sup>-1</sup>, crystal size 0.40 mm x 0.45 mm x 0.30 mm.

(±)-1-Aza-8-ethynyl-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (73)

i) 70 から合成 : 72 の合成と同様にして, NaH (60%, 32 mg, 0.80 mmol), 70 (164 mg, 0.80 mmol) 及び 71 (128 mg, 0.80 mmol) より得られた粗生成物を, カラムクロマトグラフィ (AcOEt) で精製し, 黄色結晶 (73) (140.5 mg, 60%) を得た.

mp 177°C (decomp.)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-AcOEt). IR  $\nu_{\max}$ (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1670, 1635, 1600, 1575. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 2.13-2.30 (2H, m, 9-CH<sub>2</sub>), 2.49 (3H, s,  $\equiv$ CH), 3.00-3.14 (2H, m, 10-CH<sub>2</sub>), 3.18 (1H, d,  $J=17$ Hz, 7-H), 3.33 (1H, d,  $J=17$ Hz, 7-H), 7.61 (1H, s, 6-CH), 7.74 (1H, dd,  $J=$

8, 5Hz, 3-CH), 8.62 (1H, dd,  $J=8, 2$ Hz, 4-CH), 9.11 (1H, dd,  $J=5, 2$  Hz, 2-CH), 12.99 (1H, s, 11-OH). E x a c t MS Calcd for  $C_{19}H_{13}NO_4$  : 319.0844. Found : 319.0854.

ii) 74 から合成 : 74 (6.2 mg, 0.016 mmol) の THF (4 ml) 溶液に  $BuN_4F \cdot 3H_2O$  (10 mg) を加え, 室温で 30 分間攪拌した.  $CH_2Cl_2$  (12 ml) 及び水 (4 ml) を加え, 有機層を分離した. 水層から  $CH_2Cl_2$  (10 ml) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $Na_2SO_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC (AcOEt) で精製し, 黄色結晶 (73) (5.0 mg, 100%) を得た. 本品は 70 から合成したものと完全に一致した.

(±)-1-Aza-8,11-dihydroxy-8-(trimethylsilyl)ethynyl-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (74)

72 (41.9 mg, 0.124 mmol) を 80%  $CF_3CO_2H$  水溶液 (5 ml) 中  $50^\circ C$  で 40 時間攪拌した. 反応液を室温で減圧濃縮後, 残渣に  $CH_2Cl_2$  (45 ml) を加えて溶かし, 水と飽和食塩水で順次洗浄し,  $Na_2SO_4$  で乾燥後, 減圧濃縮し, 褐色結晶を得た. 窒素気流下, これを無水  $CH_2Cl_2$  (12 ml) に溶かし, 系を  $-78^\circ C$  まで冷却し, (trimethylsilyl)ethynylcerium(III) chloride [14の合成法の場合と同様にして, 無水  $CeCl_3$  (867 mg, 3.5 mmol),  $BuLi$  (1.6 M, 1.8 ml, 3 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (0.37 ml, 2.6 mmol) 及び無水 THF (3 ml) より調製した] の無水 THF 溶液を 3 時間かけて加えた. 同温度で更に 1 時間攪拌後, 飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (5 ml) で反応をクエンチし,  $CH_2Cl_2$  (25 ml) を加え, 有機層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄後,  $MgSO_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC ( $CH_2Cl_2:AcOEt=3:1$ ) で精製し, 黄色結晶 (74) (11.5 mg, 24%) を得た.

mp  $76-79^\circ C$  ( $CCl_4-CH_2Cl_2$ ). IR  $\nu_{max}(CHCl_3)$   $cm^{-1}$  : 1670, 1640,

1590.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 0.13 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 2.16 (2H, t,  $J=6.5$  Hz, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.03 (2H, t,  $J=6.5$  Hz, 10- $\text{CH}_2$ ), 3.16 (1H, d,  $J=17.5$  Hz, 7-H), 3.30 (1H, d,  $J=17.5$  Hz, 7-H), 7.59 (1H, s, 6-CH), 7.73 (1H, dd,  $J=8, 4.5$  Hz, 3-CH), 8.61 (1H, dd,  $J=8, 1.5$  Hz, 4-CH), 9.10 (1H, dd,  $J=4.5, 1.5$  Hz, 2-CH), 12.98 (1H, s, 11-OH). E x a c t MS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Si}$  : 391.1237. Found : 391.1222.

### 第三章第一節第二項の実験

#### (±)-8-Acetyl-1-aza-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (75)

73 (50 mg, 0.157 mmol), 黄色  $\text{HgO}$  (68 mg, 0.314 mmol) 及び 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.8 ml) を THF (8.5 ml) 中で 1.5 時間加熱還流した。放冷後 10%  $\text{HCl}$  (5 ml) を加え, 10 分間攪拌後  $\text{AcOEt}$  (30 ml $\times$ 3) で抽出した。水層を  $\text{NaCl}$  で飽和後, 更に  $\text{AcOEt}$  (30 ml $\times$ 2) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( $\text{AcOEt}$ ) で精製し, 橙色結晶 (75) (51.5 mg, 98%) を得た。

mp 177-180°C ( $\text{C}_6\text{H}_6$ )。IR  $\nu_{\text{max}}(\text{KCl}) \text{ cm}^{-1}$  : 1705, 1670, 1640, 1600, 1575.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.80-2.08 (2H, m, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.82-3.50 (4H, m, 7,10- $\text{CH}_2\times 2$ ), 7.61 (1H, s, 6-CH), 7.80 (1H, dd,  $J=8, 3.5$  Hz, 3-CH), 8.62 (1H, dd,  $J=8, 2$  Hz, 4-CH), 9.04 (1H, dd,  $J=3.5, 2$  Hz, 2-CH), 12.95 (1H, s, 11-OH). E x a c t MS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  : 337.0950. Found : 337.0953.

(±)-1-Aza-8-[1,1-(ethylenedioxy)ethyl]-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (76)

75 (51.1 mg, 0.135 mmol), ethylene glycol (100 mg, 1.6 mmol) 及び p-toluenesulfonic acid (12 mg) を C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (15 ml) 中, Dean-Stark を用いて発生する水を共沸除去しながら 2 時間加熱還流した。放冷後, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (12 ml) を加え, 有機層を分離した。水層から AcOEt (20 ml×2) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し, MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, 減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (AcOEt) で精製し, 黄色結晶 (76) (29.8 mg, 51%) を得た。

mp 240-242°C (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). IR  $\nu_{\max}$  (KCl) cm<sup>-1</sup> : 1670, 1640, 1600, 1580. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.44 (3H, s, 14-CH<sub>3</sub>), 1.80-1.87 (1H, m, 9-H), 2.04-2.12 (1H, m, 9-H), 2.84-2.92 (1H, m, 10-H), 2.96 (1H, dd,  $J$ =17.5, 2Hz, 7-H), 3.08-3.13 (1H, m, 10-H), 3.13 (1H, d,  $J$ =17.5Hz, 7-H), 4.07 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.62 (1H, s, 6-CH), 7.72 (1H, dd,  $J$ =8, 4.5Hz, 3-CH), 8.60 (1H, dd,  $J$ =8, 1.5Hz, 4-CH), 9.10 (1H, dd,  $J$ =4.5, 1.5Hz, 2-CH), 13.00 (1H, s, 11-OH). Exact MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>+H : 382.1288. Found : 382.1265.

(±)-1-Aza-8-[1,1-(ethylenedioxy)ethyl]-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,10,12-trione (77)

76 (10 mg, 0.026 mmol) 及び AIBN (19 mg, 0.116 mmol) を CHCl<sub>3</sub> (3 ml), CCl<sub>4</sub> (0.6 ml) 及び水 (0.6 ml) の混合溶媒に溶かし, これに Br<sub>2</sub> (38 mg, 0.238 mmol) の CCl<sub>4</sub> 溶液 (0.95 ml) を加え, 室温で 20 時間攪拌した。飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) でクエンチし, CHCl<sub>3</sub> (15 ml×2) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した。

残渣を prep. TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt=1:1) で精製し、黄色結晶 (77) (5.7 mg, 55%) を得た。

mp 150-155°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1685, 1680, 1640, 1600, 1580. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.44 (3H, s, 14-CH<sub>3</sub>), 2.92 (1H, dd,  $J=17$ , 2Hz, 7-H), 3.02 (d, 1H,  $J=17$ Hz, 7-H), 3.27 (1H, dd,  $J=17.5$ , 2Hz, 9-H), 3.41 (1H, d,  $J=17.5$ Hz, 9-H), 4.06 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.73 (1H, s, 6-CH), 7.74 (1H, dd,  $J=8$ , 5Hz, 3-CH), 8.59 (1H, dd,  $J=8$ , 1.5Hz, 4-CH), 9.15 (1H, dd,  $J=5$ , 1.5Hz, 2-CH), 13.87 (1H, s, 11-OH). MS m/z: 377 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O).

(±)-1-Aza-6-bromo-8-[1,1-(ethylenedioxy)ethyl]-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dion (78)

窒素気流下, 76 (10 mg, 0.026 mmol), NBS (11.2 mg, 0.064 mmol) 及び AIBN (4 mg, 0.024 mmol) を無水 CCl<sub>4</sub> (3 ml) 中室温で 14 時間攪拌した。水 (5 ml) を加え, CHCl<sub>3</sub> (15 ml×2) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧濃縮した。残渣を prep. TLC (CHCl<sub>3</sub>: MeOH=50:1) で精製し, 黄色結晶 (78) (9.7 mg, 80%) を得た。

mp 228-232°C (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1670, 1640, 1580. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46 (3H, s, 14-CH<sub>3</sub>), 1.7-1.8 (1H, m, 9-H), 2.0-2.1 (1H, m, 9-H), 2.9-3.3 (4H, m, 7,10-CH<sub>2</sub>×2), 4.10 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.74 (1H, dd,  $J=8$ , 5Hz, 3-CH), 8.63 (1H, dd,  $J=8$ , 2 Hz, 4-CH), 9.09 (1H, dd,  $J=5$ , 2Hz, 2-CH), 13.72 (1H, s, 11-OH).

Exact MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>06</sub><sup>79</sup>Br : 459.0315. Found : 459.0293; Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>06</sub><sup>81</sup>Br : 461.0295. Found : 461.0274.

(8RS,10RS)-1-Aza-8-(1,2-dibromoethylene)-8,10,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (79) 及び (±)-1-Aza-8-(1,2-dibromoethylene)-8,11-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (80)

73 (20 mg, 0.063 mmol) 及び AIBN (25 mg, 0.218 mmol) を  $\text{CHCl}_3$  (10 ml),  $\text{CCl}_4$  (2 ml) 及び水 (2 ml) の混合溶媒に溶かし, これに  $\text{Br}_2$  (50 mg, 0.625 mmol) の  $\text{CCl}_4$  溶液 (1.25 ml) を加え, 室温で 2 時間攪拌した. 放冷後, 飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (5 ml) でクエンチし, 有機層を分離した. 水層を  $\text{CHCl}_3$  (20 ml $\times$ 2) で抽出し, 有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を prep. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :AcOEt=1:1) で精製し, 黄色結晶 (79) (10 mg, 32%) 及び黄色結晶 (80) (7.8 mg, 26%) を得た.

79; mp 137-143°C ( $\text{CCl}_4$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$ ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1670, 1640, 1620, 1600, 1580.  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (1H, dt,  $\underline{J}$ =14.5, 2Hz, 9-H), 2.60 (1H, dd,  $\underline{J}$ =14.5, 5Hz, 9-H), 3.10 (1H, dd,  $\underline{J}$ =17.5, 2Hz, 7-H), 3.41 (1H, brs, 9-OH), 3.56 (1H, d,  $\underline{J}$ =17.5Hz, 7-H), 4.63 (1H, s, 10-OH), 5.43 (1H, brd,  $\underline{J}$ =5Hz,  $\nu_{1/2}$ =9Hz, 10-CH), 7.45 (1H, s, 14-CHBr), 7.67 (1H, s, 6-CH), 7.78 (1H, dd,  $\underline{J}$ =8, 5Hz, 3-CH), 8.63 (1H, dd,  $\underline{J}$ =8, 2Hz, 4-CH), 9.14 (1H, dd,  $\underline{J}$ =5, 2Hz, 2-CH), 13.18 (1H, s, 11-OH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5^{79}\text{Br}_2\text{-2H}_2\text{O}$ : 456.8950. Found: 456.8968; Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5^{79}\text{Br}^{81}\text{Br-2H}_2\text{O}$ : 458.8930. Found: 458.8950; Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5^{81}\text{Br}_2\text{-2H}_2\text{O}$ : 460.8911. Found: 460.8949.

80; mp 250-255°C ( $\text{CCl}_4$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$ ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1670, 1640, 1620, 1600, 1580.  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.15 (1H, m, 9-H), 2.31-2.37 (1H, m, 9-H), 3.00 (2H, q,  $\underline{J}$ =6Hz, 10- $\text{CH}_2$ ), 3.10



(1H, d,  $J=17$ Hz, 7-H), 3.42 (1H, d,  $J=17$ Hz, 7-H), 7.14 (1H, s, 14-CHBr), 7.55 (1H, s, 6-CH), 7.74 (1H, dd,  $J=8, 5$ Hz, 3-CH), 8.60 (1H, dd,  $J=8, 1.5$ Hz, 4-CH), 9.11 (1H, dd,  $J=5, 1.5$ Hz, 2-CH), 12.94 (1H, s, 11-OH). E x a c t MS Calcd for  $C_{19}H_{13}NO_4^{79}Br_2$  : 476.9212. Found : 476.9228; Calcd for  $C_{19}H_{13}NO_4^{79}Br^{81}Br$  : 478.9193. Found : 478.9264. Calcd for  $C_{19}H_{13}NO_4^{81}Br_2$  : 480.9349. Found : 480.9366.

(8RS,10RS)-8-Acetyl-1-aza-8,10,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (81) 及び (8RS,10SR)-8-Acetyl-1-aza-8,10,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (82)

77の合成と同様にして, 75 (28 mg, 0.08 mmol), AIBN (10 mg, 0.061 mmol) 及び  $Br_2$  (30 mg, 0.19 mmol) より得られた粗生成物を prep. TLC ( $CHCl_3:MeOH=15:1$ ) で精製し, 黄色結晶 (81) (4.4 mg, 16%) 及び黄色結晶 (82) (17.9 mg, 63%) を得た.

81 ; mp 218°C (decomp.)( $CCl_4-CHCl_3$ ). IR  $\nu_{max}(CHCl_3)$   $cm^{-1}$  : 1720, 1675, 1670, 1640, 1600, 1580.  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 2.21 (1H, dd,  $J=15, 5$ Hz, 9-H), 2.39 (1H, td,  $J=15, 2$ Hz, 9-H), 2.43 (3H, s,  $COCH_3$ ), 3.05 (1H, dd,  $J=17.5, 2$ Hz, 7-H), 3.31 (1H, d,  $J=17.5$ Hz, 7-H), 5.40 (1H, brt,  $J=3$ Hz,  $\nu_{1/2}=11$ Hz, 10-CH), 7.69 (1H, s, 6-CH), 7.77 (1H, dd,  $J=8, 5$ Hz, 3-CH), 8.63 (1H, dd,  $J=8, 1.5$ Hz, 4-CH), 9.14 (1H, dd,  $J=5, 1.5$ Hz, 2-CH), 13.21 (1H, s, 11-OH). E x a c t MS Calcd for  $C_{19}H_{15}NO_6$  : 353.0898. Found : 353.0898.

82 ; mp 119-123°C ( $CCl_4-CHCl_3$ ). IR  $\nu_{max}(CHCl_3)$   $cm^{-1}$  : 1720, 1670, 1640, 1600, 1580.  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  : 2.25 (1H, dd,  $J=13, 9$  Hz, 9-H), 2.35-2.44 (1H, m, 9-H), 2.40 (3H, s,  $COCH_3$ ), 2.80 (1H,

dd,  $J=17$ , 2Hz, 7-H), 3.43 (1H, d,  $J=17$ Hz, 7-H), 3.82 (1H, br, 8-OH), 4.10 (1H, br, 10-OH), 5.45 (1H, brt,  $J=8$ Hz,  $\nu_{1/2}=18$ Hz, 10-CH), 7.65 (1H, s, 6-CH), 7.77 (1H, dd,  $J=8$ , 5Hz, 3-CH), 8.62 (1H, dd,  $J=8$ , 1.5Hz, 4-CH), 9.14 (1H, dd,  $J=5$ , 1.5Hz, 2-CH), 13.42 (1H, s, 11-OH). Exact MS Calcd for  $C_{19}H_{15}NO_6 \cdot 2H_2O$  : 317.0689. Found : 317.0694.

### 82から81への変換反応

窒素気流下, 82 (5.2 mg, 0.015 mmol) 及び  $PhB(OH)_2$  (5.5 mg, 0.045 mmol) を  $CF_3CO_2H$  (1 ml) 及び無水 toluene (2 ml) の混合液中, 室温で 5 日間攪拌した. 反応液を室温で減圧留去後, 残渣に予め氷冷した  $CH_2Cl_2$  (15 ml) と飽和  $NaHCO_3$  水溶液(4 ml) を加え, 有機層を分離した. 有機層を水洗後,  $Na_2SO_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を  $CH_2Cl_2$  (1.5 ml) 及び acetone (1.5 ml) の混合液に溶かし, 2-methyl-2,4-pentanediol (0.1 ml) 及び AcOH (0.05 ml) を加え, 室温で 12 時間攪拌した. 反応液を予め氷冷した飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (8 ml) と  $CH_2Cl_2$  (15 ml) の混合液中にあげ, 有機層を分離し, 水洗後,  $Na_2SO_4$  で乾燥し, 減圧濃縮した. 残渣を pentane (4 ml x2) で洗浄後, prep. TLC ( $CH_2Cl_2:Et_2O=10:1$ ) で精製し, 黄色結晶 (81) (4.5 mg, 86%) を得た. 本品は 75 から合成したものと完全に一致した.

### 4-Aza-4-demethoxy-11-deoxy-N-trifluoroacetyldaunomycin (84)

窒素気流下, 24 (23 mg, 0.043 mmol) 及び molecular sieves 4A (0.15 g) の無水  $CH_2Cl_2$  (6 ml) と無水  $Et_2O$  (2 ml) の懸濁液に  $-40^\circ C$  で TMSOTf (19.1 mg, 0.086 mmol) を加え,  $-5^\circ C$  で 1 時間攪拌した. 系を  $-15^\circ C$  に冷却後, 81 (23 mg, 0.043 mmol) の無水  $CH_2Cl_2$  (5 ml) 溶液を加え, 同温度

で 4 時間攪拌した。反応液を AcOEt (18 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (16 ml) の混合液に激しく攪拌しながらあけ、有機層を分離後、水層から AcOEt (18 ml) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) と MeOH (10 ml) の混合液に溶かし、窒素気流下、0.1N NaOH (0.2 ml) を 0℃ で加え、30 分間攪拌した。AcOH (0.05ml) を加え、AcOEt (15 ml) と 飽和食塩水 (8 ml) の混合液にあけ、有機層を分離し、水層から AcOEt (8 ml) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を prep. TLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1) で精製し、黄色結晶 (84) (9.3 mg, 52%) を二つのジアステレオマーの 1:1 の混合物として得た。

mp 161-165℃ (CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>)。I R  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1720, 1680, 1670, 1640, 1600, 1580。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.26 (3H, s, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.29 (3H, s, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.41 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.35 (1H, brt,  $\underline{j}$ =2Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 10-CH), 5.38 (1H, brd,  $\underline{j}$ =3Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 1'-CH), 5.55 (1H, brd,  $\underline{j}$ =3Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 1'-CH), 5.62 (1H, brt,  $\underline{j}$ =2Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 10-CH), 6.68 (1H, brd,  $\underline{j}$ =8Hz, 3'-NH), 6.71 (1H, brd,  $\underline{j}$ =8Hz, 3'-NH), 7.67 (1H, s, 6-CH), 7.69 (1H, s, 6-CH), 13.22 (1H, s, ArOH), 13.35 (1H, s, ArOH)。

F A B - M S (negative) m/z: 577 [(M-H)<sup>-</sup>].

### 第三章第二節の実験

(±)-1,4-Diaza-9-etynyl-6,9-dihydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (86)

72の合成と同様にして, NaH (60%, 32 mg, 0.80 mmol), 70 (82 mg, 0.398 mmol) 及び 85 (130 mg, 0.399 mmol) より得られた粗生成物を, カラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=2:1$ ) で精製し, 黄色結晶 (86) (87 mg, 63%) を得た.

mp 293-295°C ( $\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$ (KCl)  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1630.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.10-2.26 (2H, m, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.49 (1H, s,  $\equiv\text{CH}$ ), 2.83 (6H, s, 2,3- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.99-3.28 (4H, m, 7,10- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.67 (1H, s, 11-CH), 12.83 (1H, s, 6-OH). Exact MS Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  : 348.1108. Found : 348.1103.

(±)-9-Acetyl-1,4-diaza-6,9-dihydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (87)

75の合成法と同様にして, 86 (29 mg, 0.083 mmol), 黄色 HgO (35 mg, 0.162 mmol) 及び 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.5 ml) より得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}=1:1$ ) で精製し, 黄色結晶 (87) (30 mg, 99%) を得た.

mp 209-211°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}$ (KCl)  $\text{cm}^{-1}$  : 1700, 1670, 1630.  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.95-2.12 (2H, m, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.83 (6H, s, 2,3- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.80-3.20 (4H, m, 7,10- $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.59 (1H, s, 11-CH), 12.75 (1H, s, 6-OH). FAB-MS(negative)  $m/z$ : 365 [(M-H)-].

(7RS,9RS)-9-Acetyl-1,4-diaza-6,7,9-trihydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (88) 及び (7RS,9SR)-9-Acetyl-1,4-diaza-6,7,9-trihydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-

naphthacene-5,12-dione (89)

81及び82の合成法と同様にして、87 (32 mg, 0.087 mmol), AIBN (10 mg, 0.061 mmol) 及び Br<sub>2</sub> (64 mg, 0.4 mmol) より得られた粗生成物を prep. TLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=15:1) で精製し、黄色結晶 (88) (9.3 mg, 28%) 及び黄色結晶 (89) (9.0 mg, 27%) を得た。

88 ; mp 199-202°C (CCl<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1680, 1630, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.22 (1H, dd,  $J=14.5$ , 5Hz, 8-H), 2.39 (1H, dt,  $J=14.5$ , 2Hz, 8-H), 2.42 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.84 (6H, s, 2,3-CH<sub>3</sub>x2), 3.05 (1H, dd,  $J=17.5$ , 2Hz, 10-H), 3.31 (1H, d,  $J=17.5$ Hz, 10-H), 5.39 (1H, brt,  $J=3$ Hz,  $\nu_{1/2}=7$ Hz, 7-CH), 7.76 (1H, s, 11-CH), 13.05 (1H, s, ArOH). FAB-MS(negative)  $m/z$ : 381 [(M-H)<sup>-</sup>].

89 ; mp 136-138°C (CCl<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1680, 1630, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.25 (1H, dd,  $J=13$ , 9Hz, 8-H), 2.34-2.44 (1H, m, 8-H), 2.40 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.78-2.90 (1H, m, 10-H), 2.84 (6H, s, 2,3-CH<sub>3</sub>x2), 3.43 (1H, d,  $J=17$ Hz, 10-H), 3.82 (1H, s, 9-OH), 4.06 (1H, s, 7-OH), 5.44 (1H, brt,  $J=7.5$ Hz,  $\nu_{1/2}=16$  Hz, 7-CH), 7.73 (1H, s, 11-CH), 13.25 (1H, s, 6-OH). FAB-MS (negative)  $m/z$ : 381 [(M-H)<sup>-</sup>].

1,4-Diaza-4-demethoxy-2,3-dimethyl-11-deoxy-N-trifluoroacetyl-daunomycin (90)

84の合成法と同様にして、24 (16.9 mg, 0.031 mmol), 90 (9.3 mg, 0.024 mmol), TMSOTf (13.8 mg, 0.062 mmol), molecular sieves 4A (100 mg) 及び 0.1N NaOH (0.15 ml) より、黄色結晶 (90) (7.1 mg, 48%) を二

つのジアステレオマーの 1:1 の混合物として得た。

mp 178-180°C (CCl<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR  $\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1710, 1680, 1630, 1600. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20 (3H, d, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.25 (3H, d, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.32 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.33 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.23 (1H, brt,  $\underline{j}$ =2Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 7-CH), 5.28 (1H, brd,  $\underline{j}$ =3Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 1'-CH), 5.43 (1H, brd,  $\underline{j}$ =3Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 1'-CH), 5.51 (1H, brt,  $\underline{j}$ =2Hz,  $\nu_{1/2}$ =7Hz, 7-CH), 7.68 (1H, s, 11-CH), 7.70 (1H, s, 11-CH), 12.97 (1H, s, 6-OH), 13.11 (1H, s, 6-OH). FAB-MS (negative) m/z: 606 [(M-H)<sup>-</sup>].

## 引用文献

- 1) 生物活性に関する総説： S.T. Crooke and S.D. Reich (eds.), "Anthracyclines: Current Status and New Developments", Academic Press, New York, 1980; 沖 俊一, 竹内富雄, 有合化, 40, 2 (1982).
- 2) 合成に関する総説：寺島孜郎, 有合化, 40, 20 (1982); Tetrahedron Symposia-in-Print Number 17, T.R. Kelly (ed.), "Recent Aspects of Anthracycline Chemistry", Tetrahedron, 40, 4537-4793 (1984); M.J. Broadhurst, C.H. Hassall, and G.J. Thomas, Chem. Ind. (London), 1985, 106; K. Krohn, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 790 (1986); 田村恭光, 北 泰行, 有合化, 46, 205 (1988).
- 3) G. Bonadonna and S. Monfardini, Lancet i, 1969, 837; B. Smith, Br. Heart J., 31, 607 (1969).
- 4) F. Arcamone, Med. Res. Rev., 4, 153 (1984).
- 5) N.R. Bachur, S.L. Gordon, and M.V. Gee, Molec. Pharmacol., 13, 901 (1977); R.A. Newman, M.P. Hacker, "Anthracyclines-Current Status and Future Developments-", ed. by G. Mathe, R. Maral, R. DeJager, Masson Publishing USA, Inc., New York, 1983, p55.
- 6) E.M. Acton and G.L. Tong, J. Het. Chem., 18, 1141 (1981); M. Tracy and E.M. Acton, J. Org. Chem., 49, 5116 (1984); J.W. Lown, S.M. Sondhi, S.B. Mandal, and J. Murphy, ibid., 47, 4304 (1982); J.W. Lown and S.M. Sondhi, ibid., 49, 2844 (1984); Idem, ibid., 50, 1413 (1985); J.W. Lown, S.M. Sondhi and J.A. Plambeck, J. Med. Chem., 29, 2235 (1986); C.M. Wong, A.Q. Mi, H.Y. Lam, W. Haque, and K. Marat, Synthetic Commun., 13, 15 (1983); C.M. Wong,

- W. Haque, H.Y. Lam, K. Marat, E. Bock, and A.Q. Mi, Can. J. Chem., 61, 1788 (1983); C.M. Wong, A.Q. Mi, J. Ren, W. Haque, H.Y. Lam, and K. Marat, ibid., 62, 1600 (1984); C.M. Wong, A.Q. Mi, J. Ren, W. Haque, and K. Marat, Tetrahedron, 40, 4789 (1984); J.F. Honek, M.L. Mancini, and B. Belleau, Synthetic Commun., 13, 977 (1983).
- 7) G.L. Tong, D.W. Henry, and E.M. Acton, J. Med. Chem., 22, 36 (1979); E.M. Acton and G.L. Tong, ibid., 24, 575 (1981); J.W. Lown, H.H. Chen, J.A. Plambeck, and E.M. Acton, Biochem. Pharmacol., 28, 2563 (1979); *Idem*, ibid., 31, 575 (1982).
- 8) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa H. Suda, M. Hamada, and T. Takeuchi, J. Antibiot., 28, 830 (1975); S. Hori, M. Shirai, S. Hirano, T. Oki, T. Inui, S. Tsukagoshi, M. Ishizuka, T. Takeuchi, and H. Umezawa, Gann, 68, 685 (1977); F. Arcamone, G. Cassinelli, F.D. Matteo, S. Forenza, M.C. Ripamonti, G. Rivola, A. Vigevani, J. Clardy, and T. McCabe, J. Am. Chem. Soc., 102, 1462 (1980); G. Cassinelli, F.D. Matteo, S. Forenza, M.C. Ripamonti, G. Rivola, F. Arcamone, A.D. Marco, A.M. Casazza, C. Soranzo, and G. Pratesi, J. Antibiot., 33, 1468 (1980); H. Umezawa, Y. Takahashi, M. Kinoshita, H. Naganawa, K. Tatsuta, and T. Takeuchi, ibid., 33, 1581 (1980).
- 9) F. Arcamone, Lloydia, 40, 45 (1977); S. Neidle, Nature, 268, 195 (1977).
- 10) cf. D. Lednicer and L.A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug



Synthesis" John Willy & Sons, Inc., Canada, 1977, p 52; C.W. Thornber, Chem. Soc. Rev., 8, 536 (1979).

- 11) A.S. Kende and H. Newman, Eur. Patt. Appl., 17 469/1980 [Chem. Abstr., 94, 140117j (1981)].
- 12) N. Oda, K. Kobayashi, T. Ueda, and I. Ito, Heterocycles, 15, 857 (1981); 小林和弘, 織田範一, 伊藤磯雄, 薬誌, 101, 806 (1981); L. Lepage and Y. Lepage, Synthesis, 1982, 882; M.F. Harper, J.O. Morley, and P.N. Preston, J. Chem. Res. (M), 1985, 3533.
- 13) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, K. Fukunaga, H. Maeda, and Y. Kita, J. Org. Chem., 47, 4376 (1982); Y. Tamura, M. Sasho, K. Nakagawa, T. Tsugoshi, and Y. Kita, ibid., 49, 473 (1984); Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, A. Wada, and Y. Kita, Tetrahedron, 40, 4539 (1984); Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, H. Kishimoto, J. Sekihachi, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 27, 195 (1986); Idem, Chem. Pharm. Bull., 35, 1405 (1987).
- 14) Y. Tamura, S. Akai, M. Sasho, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 25, 1167 (1984); Y. Tamura, M. Sasho, H. Ohe, S. Akai, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 26, 1549 (1985); Y. Tamura, S. Akai, H. Kishimoto, M. Kirihara, M. Sasho, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 28, 4583 (1987); Y. Tamura, S. Akai, H. Kishimoto, M. Sasho, M. Kirihara, and Y. Kita, Chem. Pharm. Bull., 36, 3897 (1988).
- 15) Y. Tamura, M. Kirihara, J. Sekihachi, R. Okunaka, S. Mohri, T. Tsugoshi, S. Akai, M. Sasho, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 28, 3971 (1987); Y. Kita, M. Kirihara, J. Sekihachi, R. Okunaka, M. Sasho, S. Mohri, T. Honda, S. Akai, Y. Tamura, and K. Shimooka,

submitted.

- 16) F. Leonard and U.V. Solmssen, J. Am. Chem. Soc., 70, 2064 (1948).
- 17) A.W. Weston, J. Am. Chem. Soc., 69, 980 (1947).
- 18) M. Nakanishi, T. Tahara, K. Araki, M. Shiroki, T. Tsumagari, and Y. Takigawa, J. Med. Chem., 16, 214 (1973).
- 19) D. Binder, O. Hromatka, F. Geissler, K. Schmied, C.R. Noe, K. Burri, R. Pfister, K. Sturub, and P. Zeller, J. Med. Chem., 30, 678 (1987).
- 20) Y. Tamura, S. Mohri, H. Maeda, T. Tsugoshi, M. Sasho, and Y. Kita, Tetrahedron Lett., 25, 309 (1984); Y. Kita, S. Mohri, T. Tsugoshi, and Y. Tamura, Chem. Pharm. Bull., 33, 4723 (1985).
- 21) D.E. Ames and D. Ribeiro, J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1975, 1390.
- 22) Y. Kita, S. Akai, M. Yoshigi, Y. Nakajima, H. Yasuda, and Y. Tamura, Tetrahedron Lett., 25, 6027 (1984); Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tsugoshi, H. Yasuda, and Y. Tamura, J. Org. Chem., 51, 4150 (1986); Y. Kita, S. Akai, M. Yamamoto, M. Taniguchi, and Y. Tamura, Synthesis, 1989, 334.
- 23) T. Imamoto, T. Kusumoto, and M. Yokoyama, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 1042; T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, and Y. Kamiya, J. Am. Chem. Soc., 111, 4329 (1989).
- 24) A.S. Kende, Y. Tsay, and J.E. Mills, J. Am. Chem. Soc., 98, 1967 (1976).
- 25) N. Tanno and S. Terashima, Chem. Pharm. Bull., 31, 821 (1983); D. Dominguez, R.J. Ardecky, and M.P. Cava, J. Am. Chem. Soc.,

- 105, 1608 (1983).
- 26) Y. Kimura, M. Suzuki, M. Matsumoto, R. Abe, and S. Terashima, Chem. Lett., 1984, 501; Idem, Bull. Chem. Soc. Jpn., 50, 423 (1986).
- 27) T.H. Smith, A.N. Fujiwara, W.W. Lee, H.Y. Wu, and D.W. Henry, J. Org. Chem., 42, 3653 (1977).
- 28) S. Penco, J.P. Marsh, Jun., R.H. Iwamoto, and L. Goodman, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1968, 589.
- 29) F. Angelucci, M. Ballabio, G. Barchielli, A. Suarato, E. Vanotti, A. Vigevani, and F. Arcamone, Tetrahedron, 40, 4677 (1984).
- 30) M. Israel and G. Potti, J. Med. Chem., 25, 187 (1982).
- 31) M. Israel, E.J. Modest, and E. Frei, Cancer Res., 35, 1365 (1975).
- 32) M. Israel, P.G. Potti, and R. Seshadri, J. Med. Chem., 28, 1223 (1985).
- 33) R. Tacke and U. Wannagat, Topics Curr. Chem., 84, 1 (1979); R.J. Fessenden and J.S. Fessenden, Adv. Organomet. Chem., 18, 275 (1980); R. Tacke, Chemie in unserer Zeit, 14, 197 (1980); R.H. Peters, D.F. Crowe, M. Tanabe, M.A. Avery, and W.K.M. Chong, J. Med. Chem., 30, 646 (1987); R.H. Peters, D.F. Crowe, M.A. Avery, W.K.M. Chong, and M. Tanabe, ibid., 31, 572 (1988).
- 34) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. DiMarco, A.M. Casazza, C. Soranzo, and G. Pratesi, Experientia, 34, 1255 (1978).
- 35) Y. Tamura, M. Kiriwara, M. Sasho, S. Akai, J. Sekihachi, R.

- Okunaka, and Y. Kita, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, 1474;  
Y. Kita, M. Kirihara, M. Sasho, Y. Fujii, J. Sekihachi, R.  
Okunaka, Y. Tamura, and K. Shimooka, Chem. Pharm. Bull. in press.
- 36) G.A. Bahadur, A.S. Bailey, N.W. Middleton, and J.M. Peach,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 1688.
- 37) R.M. Moriarty and H. Hu, Tetrahedron Lett., 22, 2747 (1981);  
Y. Tamura, T. Yakura, H. Terashi, J. Haruta, and Y. Kita, Chem.  
Pharm. Bull., 35, 570 (1987) and references cited therein.
- 38) Y. Kita, M. Kirihara, Y. Fujii, R. Okunaka, S. Akai, H. Maeda,  
and Y. Tamura, J. Chem. Soc., Chem. Commun., in press; Y. Kita,  
M. Kirihara, Y. Fujii, R. Okunaka, S. Akai, H. Maeda, T.  
Nakasima, Y. Tamura, K. Shimooka, and H. Oh-ishi, in preparation.
- 39) Y.T. Pratt and N.L. Drake, J. Am. Chem. Soc., 82, 1155 (1960).
- 40) V. Petrow and B. Sturgeon, J. Chem. Soc., 1954, 570.
- 41) J.D. Warren, V.J. Lee, and R.B. Angier, J. Het. Chem., 16, 1617  
(1979).

