

### 3 又は 4 位に電子吸引性基を有する 1-Methyl-2(1H)-Quinolone 類と 1,3-Butadiene 誘導体との環化付加反応

藤田礼子,\* 吉筋晃稔, 渡邊一弘, 本郷弘司, 松崎久夫

#### Cycloaddition of 1-Methyl-2(1H)-Quinolones Having an Electron-Withdrawing Group at the 3 or 4-Position with 1,3-Butadiene Derivatives

Reiko FUJITA,\* Toshiteru YOSHISUJI, Kazuhiro WATANABE,  
Hiroshi HONGO, and Hisao MATSUZAKI

Tohoku Pharmaceutical University, 4-4-1 Komatsushima, Aoba-ku, Sendai 981-8558, Japan

(Received October 15, 2001; Accepted November 7, 2001)

Cycloaddition of 1-methyl-2(1H)-quinolones with electron-withdrawing groups such as methoxycarbonyl, cyano, and acetyl groups, at the 3 or 4-position with 2,3-dimethoxy- and 2-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes afforded stereoselectively phenanthridone derivatives under atmospheric and high pressures. Furthermore, regioselectivities of the cycloaddition of 3- or 4-substituted 2(1H)-quinolones with 2-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene were examined using MO calculation.

**Key words**—4-cyano-2(1H)-quinolone; 2,3-dimethoxy-1,3-butadiene; cycloaddition; regioselectivity; stereoselectivity

#### 緒 言

さきに我々は、3 又は 4 位に電子吸引性基としてエステル、アセチル、シアノ、ベンゾイル基を有する 2(1H)-quinolone をジエノフィルとする環化付加反応を試み、多官能基化した phenanthridine 誘導体の新規な合成法を開発し報告した (Chart 1).<sup>1–3)</sup> 3 置換 2(1H)-quinolone の環化付加反応では、ジエンとして 2,3-dimethyl- と 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene を用いた。<sup>2)</sup> 天然物のなかには、メトキシ基を有する化合物が多く存在するため、ジメトキシ又はメトキシ基に変換可能なシリルオキシ基を有するジエンとの反応は有用である。しかしながら、2,3-dimethoxy- と 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene についての報告はこれまでにない。また、4 置換 2(1H)-quinolone の超高压条件下の反応でも、これら 2 種のジエンとの反応については、試みられていない。そこで今回、3 置換 2(1H)-quinolone について 2,3-dimethoxy-

及び 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene との大気圧と超高压条件下での環化付加反応についての検討を行ったので報告する。さらに、4 置換 2(1H)-quinolone と 1,3-butadiene 類との超高压条件下の環化付加反応及び非対称ジエンである 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene の 3 又は 4 置換 2(1H)-quinolone に対する位置選択性を半経験的分子軌道法を用いて検討したので併せて報告する。

#### 環化付加反応

はじめに、3 位に電子吸引性基としてエステル、シアノ、ベンゾイル基を有する 2(1H)-quinolone (1a–c) と 2,3-dimethoxy- と 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene (2a, b) の環化付加反応を検討した。原料 (1a–c) と対称ジエン (2a) を大気圧条件下、180°C で 3 日間加熱すると、立体選択的に *cis*-付加体 (3a, 25%; 3b, 30%; Table 1, entries 1, 2) のみが低収率ながら得られた。しかし、3c の生成は認められなかった (entry 3)。非対称ジエン (2b) との反応は、160–180°C, 3 日間加熱後、trifluoroacetic acid (TFA) で処理すると、各々 *cis*-付加体 (4a, 29%; 4b, 23%; 4c, 33%; entries 4–6) を位置選択的

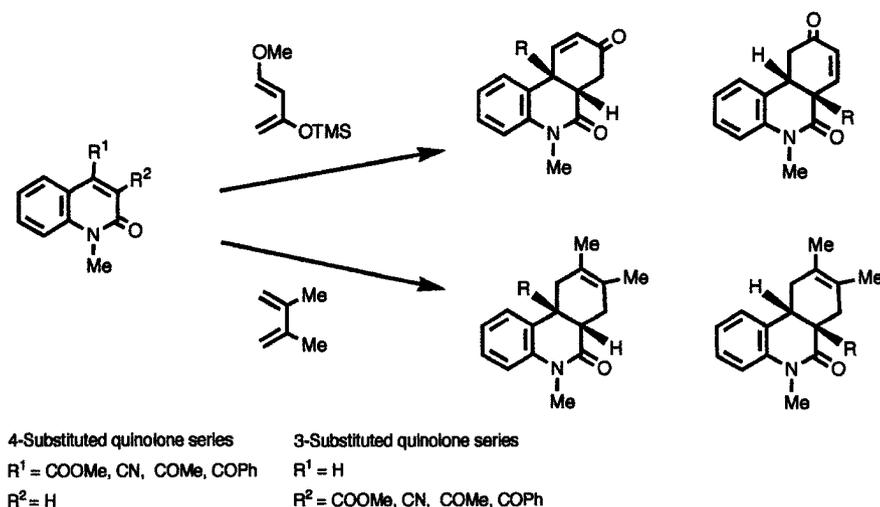


Chart 1

に与えた。超高压条件下，**1a-c**と**2a**の反応は，**1b**のみが *cis*-付加体 (**3b**, 16%; entry 7) を与えたのみであったが，**1a, b**と**2b**の反応は，*cis*-付加体 (**4a**, 28%; **4b**, 13%; entries 8, 9) を与えた。4位に電子吸引性基としてエステル，アセチル基を有する2(1*H*)-quinolone (**5a, b**)と**2a, b**の環化付加反応は，各々立体選択的に *cis*-付加体 (**6a**,<sup>1)</sup> 12%; **6b**,<sup>1)</sup> 48%; **7a**,<sup>1)</sup> 17%; **7b**,<sup>1)</sup> 16%; entries 10—13) を与えた。

以上の結果から，3置換2(1*H*)-quinoloneと**2a, b**の環化付加反応は，大気圧条件下，低収率で *cis*-付加体を与えたが，**1c**からの付加体の生成が認められなかったのは，遷移状態における3位のベンゾイル基と**2a**のジメトキシ基の立体的要因によるのではないかと推定される。超高压条件下，3又は4置換2(1*H*)-quinoloneと**2a, b**の環化付加反応は，**5b**と**2a**の反応 (entry 11) 以外は，樹脂化が優先し良い結果を与えなかったと考えられる。

得られた *cis*-付加体 (**3a, b, 4a-c, 6a, b**と**7a, b**)の核間の立体構造は，<sup>1</sup>H-核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの考察から決定した。*cis*-付加体 (**3a, b, 4a-c**)の10a位水素の化学シフトは，各々3.72, 3.42, 3.72, 3.66, 3.95 ppmであり，さきに構造決定した *cis*-付加体<sup>2)</sup>の10a位水素の化学シフト (3.33—3.97 ppm; Fig. 1) に一致することから核間の立体配置は *cis*と決定した。

さきに我々は，4置換2(1*H*)-quinoloneの環化付加反応から得られる付加体の核間の立体配置は，

4-benzoyl-2(1*H*)-quinoloneと2,3-dimethyl-1,3-butadiene (**2d**)との反応から得られた *cis*-と *trans*-付加体の核間水素 (6a位)の化学シフトの比較から決定した。<sup>1)</sup>今回，より信頼性の高い確証を得るために，4位にエステル基を有する**5a**と**2c, d**の反応から得られる付加体 (**8a**と**9a**)<sup>1)</sup>をそれぞれ異性化し，*cis*-と *trans*-付加体 (**8a, d**と**9a, b**)の核間水素 (6a位)の化学シフトの比較を行った。付加体 (**8a**)をケタール化して**8b** (80%)とした後，lithium diisopropylamide (LDA)で異性化した**8c** (67%)を脱ケタール化して**8d** (92%)に誘導した (Chart 3)。同様に付加体 (**9a**)をLDAで異性化し**9b** (70%)を得た (Chart 3)。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおいて，付加体 (**8a, 9a**)と異性体 (**8d, 9b**)の核間水素 (6a位)の化学シフトは，各々3.64, 3.28 ppmと3.17, 2.71 ppmに観測され，異性体 (**8d, 9b**)の核間水素は5位のカルボニル基の異方性の効果で高磁場へシフトしている。この結果はさきに報告した付加体 (**8a, 9a**)の核間の立体配置が *cis*であることを支持し，他の4置換2(1*H*)-quinoloneの環化付加反応から得られた *cis*-付加体の核間の立体配置も支持すると考えられる。実際に，**5a**と対称ジエン (**2a**)から得られた**6a, b**の核間水素の化学シフトは3.34と3.22 ppm<sup>1)</sup>であり，*cis*-付加体**9a**のそれに近い値を示している。一方，**5a**と非対称ジエン (**2b**)から得られた**7a, b**の核間水素の化学シフトは3.58と3.48 ppm<sup>1)</sup>であり，*cis*-付加体**8a**のそれに近い値である。付加体 (**4a-c**と

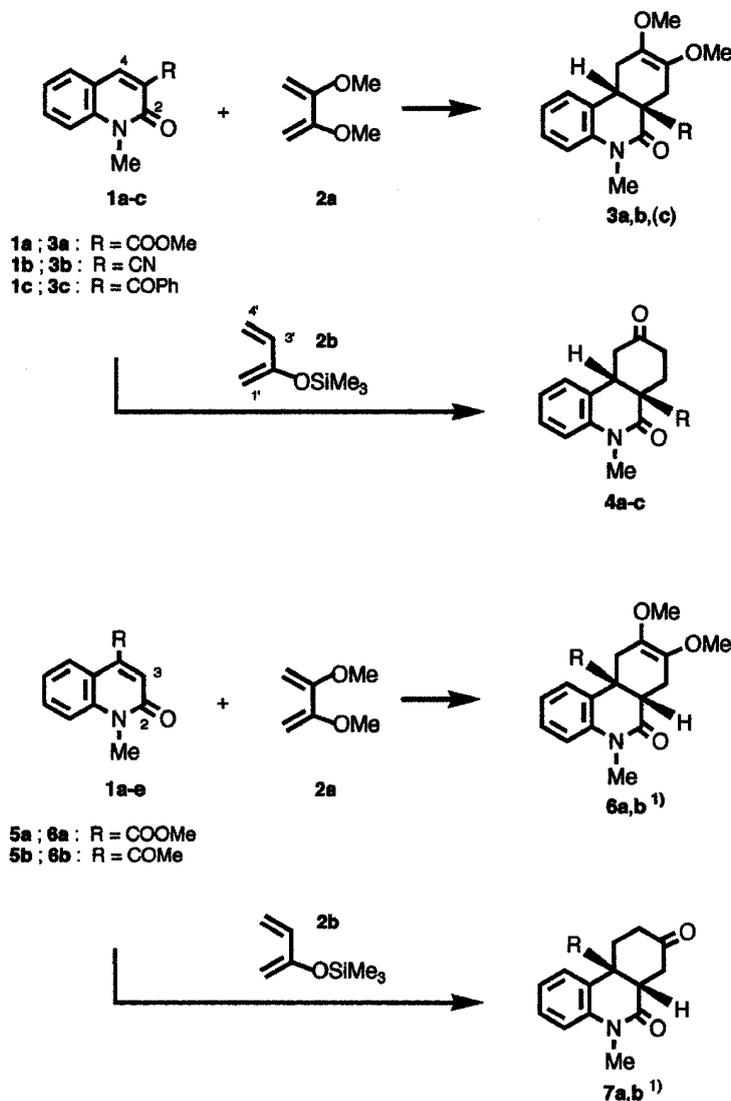


Chart 2

**7a, b**) の構造は、二次元  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  相関 NMR スペクトルにおいて、**4a-c** の核間水素 (H-10a) は 10 位水素との相関のみを示し、**7a, b** の核間水素 (H-6a) もまた 6 位水素との相関のみを示すことから、**4a-c** は 9 位ケトン体、**7a, b** は 8 位ケトン体と決定した。

#### 分子軌道計算による位置選択性

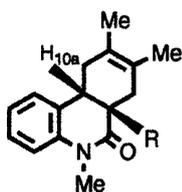
Table 1 の環化付加反応において、ジェン **2b** 及び親ジェン **1a-c**, **5a, b** は非対称分子なので、2 種の位置異性体が生じる可能性がある。この位置選択性を調べるために、これらの環化付加反応に対する反応性指数を計算した。ジェンと親ジェンが接近するときの軌道の安定化エネルギー  $\Delta E$  は、HOMO-LUMO 相互作用のみを考慮すると、次のように表すことができる。<sup>4)</sup>

$$\Delta E = 2 \frac{(C_r^H C_t^L \gamma_{rt} + C_s^H C_u^L \gamma_{su})^2}{E^L - E^H} \quad (1)$$

ここで、H と L はそれぞれジェンの HOMO 軌道と親ジェンの LUMO 軌道を、 $E$  はエネルギー固有値を、 $C_r$  は原子  $r$  における原子軌道の係数を表す。また、 $\gamma$  は相互作用する軌道における原子間の相互作用積分で、すべて等しいと仮定した。ジェン分子と親ジェン分子の構造を半経験的分子軌道法 AM1 法<sup>5)</sup> を用いて最適化し、エネルギー固有値と分子軌道を計算した。 $\Delta E$  の計算値と実験生成物を Table 2 にまとめて示す。安定化エネルギー  $\Delta E$  の値は大気圧及び超高压条件下での生成物に対応し、これらの環化付加反応の位置選択性をよく表している。

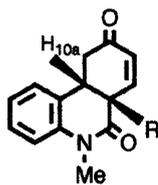
Table 1. Cycloadditions of **1a-c** and **5a, b** with **2a, b**

Entry	Compd.	Diene	Pressure (Kbar)	Temp. (°C)	Time (d)	Solvent	Work up (r.t.)	Product	Yield (%)
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	atmospheric	180	3	<i>o</i> -xylene	—	<b>3a</b>	25
2	<b>1b</b>	<b>2a</b>	atmospheric	180	3	<i>o</i> -xylene	—	<b>3b</b>	30
3	<b>1c</b>	<b>2c</b>	atmospheric	180	3	<i>o</i> -xylene	—	<b>3c</b>	—
4	<b>1a</b>	<b>2b</b>	atmospheric	160	3	<i>o</i> -xylene	TFA	<b>4a</b>	29
5	<b>1b</b>	<b>2b</b>	atmospheric	180	3	<i>o</i> -xylene	TFA	<b>4b</b>	23
6	<b>1c</b>	<b>2b</b>	atmospheric	180	3	<i>o</i> -xylene	TFA	<b>4c</b>	33
7	<b>1b</b>	<b>2a</b>	10	90	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	<b>3b</b>	16
8	<b>1a</b>	<b>2b</b>	10	80	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFA	<b>4a</b>	28
9	<b>1b</b>	<b>2b</b>	10	90	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFA	<b>4b</b>	13
10	<b>5a</b>	<b>2a</b>	10	80	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	<b>6a</b>	12
11	<b>5b</b>	<b>2a</b>	10	80	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	<b>6b</b>	48
12	<b>5a</b>	<b>2b</b>	10	90	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFA	<b>7a</b>	17
13	<b>5b</b>	<b>2b</b>	10	90	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TFA	<b>7b</b>	16



R = COOMe, CN, COPh

H<sub>10a</sub> = 3.47-3.92 ppm



R = COOMe, CN

H<sub>10a</sub> = 3.33-3.97 ppm

Fig. 1.

以上, 3 置換 2(1*H*)-quinolone と 2,3-dimethoxy- と 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene の環化付加反応を大気圧と超高压条件下で行い, 立体選択的に多官能基化された phenanthridine 誘導体を得た. 4 置換 2(1*H*)-quinolone の超高压条件下での環化付加反応は, 満足すべき結果を与えなかった. 3 及び 4 置換 2(1*H*)-quinolone に対する非対称ジエンの位置選択性を半経験的分子軌道法を用いて検討し, 実験結果と一致することを明らかにした.

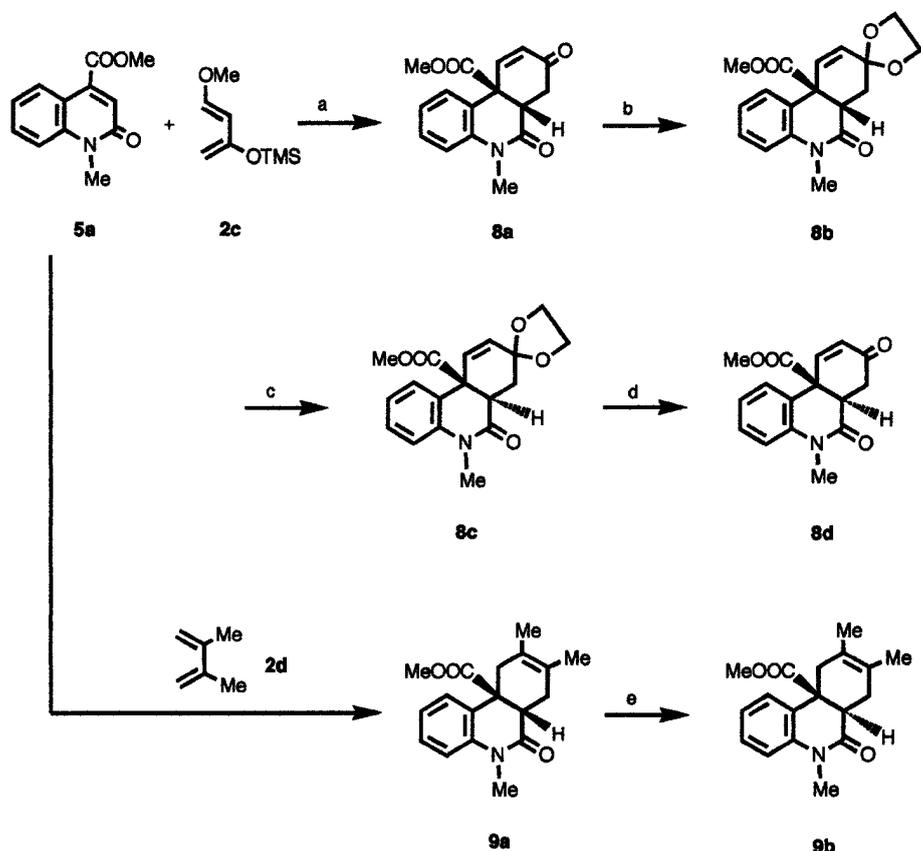
## 実験の部

融点は, Yanaco 微量融点測定装置を用い, すべて未補正である. IR スペクトルは, Perkin Elmer FT-IR 1725X. MS スペクトルは, JEOL JMS-DX303/JMA-DA 5000, 元素分析は, PERKIN ELMER 2400 CHN Elemental Analyzer を使用した. NMR スペクトルは, JNM-GSX 400 (<sup>1</sup>H-NMR,

400 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 100 MHz), JNM-EX 270 (<sup>1</sup>H-NMR, 270 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 67.8 MHz) と JEOL JNMPMX 60si で測定した. 化学シフトは, tetramethylsilane (Me<sub>4</sub>Si) を内部標準として, Me<sub>4</sub>Si からの ppm で示した. 薄層クロマトグラフィーは, precoated silicagel 60F<sub>254</sub> TLC plate (2 mm, Merck 社製) を用いた. フラッシュカラムクロマトグラフィーは, 固定相として Merck Kieselgel 60 (230—400 mesh) を用いた.

**1a, b** と **2a** の環化付加反応: 一般操作法 **1a, b** (1 mmol) と **2a** (0.570 g, 5 mmol) の *o*-xylene (4 ml) 溶液を封管中, Table 1 の条件で反応し, 冷後溶媒を減圧留去し, 残留物を得る. 残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone-hexane = 1 : 1) に付し, 流出する第一流出部から *cis*-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-8,9-dimethoxy-6a-methoxycarbonyl-5-methyl-6-oxophenanthridine (**3a**), *cis*-6a-cyano-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-8,9-dimethoxy-5-methyl-6-oxophenanthridine (**3b**) を得る. 収率を Table 1 に示した.

**3a**: 無色柱状晶 (acetone-hexane), mp 125—127 °C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1729, 1675, 1605. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (1H, dd, *J*=4.5, 15.5 Hz, H-10), 2.42 (1H, d, *J*=6.2, 15.5 Hz, H-10), 2.58 (1H, d, *J*=16.2 Hz, H-7), 3.12 (1H, d, *J*=16.2 Hz, H-7), 3.43 (3H, s, NMe), 3.52 (1H, dd, *J*=4.5, 6.2 Hz, H-10a), 3.54 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s, OMe), 3.64 (3H, s, OMe), 6.99—7.31 (4H, m, H-aromatic). <sup>13</sup>C-



a : 180 °C, 3 d, *o*-xylene, 94%<sup>1)</sup>  
 b : (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, *p*-TsOH, toluene, reflux, 6.5 h, 80%  
 c : LDA, THF, -78 °C, 1 h, 67%  
 d : *p*-TsOH, r.t., stirring, 10 h, 92%  
 e : LDA, THF, -78 °C, 1 h, 70%

Chart 3

Table 2. Regioselectivity based on the Stabilization Energy ( $\Delta E$ ) Calculated Using AM1 Method

Quinolone	Diene	(1'-4, 4'-3) addition <sup>a)</sup>		(1'-3, 4'-4) addition <sup>a)</sup>	
		$\Delta E/\gamma^2$	Adduct	$\Delta E/\gamma^2$	Adduct
1a	2b	0.0584	4a	0.0539	—
1b	2b	0.0605	4b	0.0571	—
1c	2b	0.0520	4c	0.0511	—
5a	2b	0.0639	—	0.0668	7a
5b	2b	0.0585	—	0.0595	7b

a) The numbers of atoms are indicated in Chart 2.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.9, 29.1, 30.4, 38.2, 52.8, 53.6, 57.5, 57.6, 115.1, 123.5, 127.2, 127.8, 128.2, 135.2, 135.4, 138.7, 166.9, 171.6. MS  $m/z$ : 331 (M<sup>+</sup>), 217. Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 65.24; H, 6.39; N, 4.23.

Found: C, 65.05; H, 6.61; N, 4.14.

3b : 無色柱状晶 (ether), mp 128—130°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2239, 1683, 1605. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.29 (1H, dd,  $J=6.3, 16.5$  Hz, H-10), 2.57 (1H, dd,  $J=8.9, 16.5$  Hz, H-10), 2.70 (1H, d,  $J=16.5$  Hz, H-7), 3.17 (1H, d,  $J=16.5$  Hz, H-7), 3.42 (1H, d,  $J=6.3, 8.9$  Hz, H-10a), 3.46 (3H, s, NMe), 3.61 (3H, s, OMe), 3.64 (3H, s, OMe), 7.09—7.42 (4H, m, H-aromatic). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.4, 29.6, 31.1, 39.1, 42.4, 57.7, 57.8, 115.8, 118.4, 124.3, 125.7, 127.2, 129.0, 134.0, 135.4, 138.2, 162.4. MS  $m/z$ : 298 (M<sup>+</sup>): 184, 114. Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39. Found: C, 68.92; H, 6.21; N, 9.08.

1a-c と 2b の環化付加反応：一般的操作法 1a-c (1 mmol) と 2b (0.710 g, 5 mmol) を Table 1 の

条件で反応し、冷後溶媒を減圧留去する。CHCl<sub>3</sub>で希釈し、TFA 1 ml を加え 20 min 攪拌後、溶媒を減圧留去する。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone-hexane=1:2) に付し、流出する第一流出部から各々、*cis*-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-6a-methoxycarbonyl-5-methyl-6,9-dioxophenanthridine (**4a**), *cis*-6a-cyano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-5-methyl-6,9-dioxophenanthridine (**4b**), *cis*-6a-benzoyl-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-5-methyl-6,9-dioxophenanthridine (**4c**) を得る。収率を Table 1 に示した。

**4a**: 無色柱状晶, mp 172—173°C (acetone-ether). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1737, 1711, 1674, 1603. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.16 (1H, ddd, *J*=5.0, 12.6, 13.2 Hz, H-7), 2.38—2.69 (4H, m, CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 2.87 (1H, ddd, *J*=3.6, 6.3, 13.2 Hz, H-7), 3.49 (3H, s, NMe), 3.56 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, dd, *J*=6.3, 11.3 Hz, H-10a), 7.03—7.16 (3H, m, H-aromatic), 7.23—7.35 (1H, m, H-aromatic). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 30.0, 30.3, 37.9, 42.7, 43.4, 53.1, 53.7, 115.3, 124.0, 126.1, 127.5, 128.7, 138.5, 166.5, 171.3, 207.7. MS *m/z*: 287 (M<sup>+</sup>), 228. Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): C, 66.88; H, 5.96; N, 4.88. Found: C, 67.04; H, 6.21; N, 4.68.

**4b**: 無色柱状晶 (acetone-ether), mp 131—132°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2237, 1722, 1679, 1604. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (1H, m, H-8), 2.50—2.89 (5H, m, H-7, 7, 8, 10, 10), 3.51 (3H, s, NMe), 3.66 (1H, dd, *J*=5.0, 10.0, 13.2 Hz, H-10a), 7.11 (3H, m, H-aromatic), 7.41 (1H, m, H-aromatic). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 29.7, 31.0, 37.3, 42.3, 43.0, 43.1, 115.9, 117.9, 124.0, 124.8, 127.6, 129.5, 137.9, 162.3, 205.2. MS *m/z*: 287 (M<sup>+</sup>), 228. HRMS *m/z*: Calcd C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 254.1055. Found: 254.1063.

**4c**: 淡黄色油. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1718, 1654, 1600, 758. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.16—2.28 (1H, brm, H-7), 2.49—2.58 (3H, brm, H-10,10), 2.77—2.89 (1H, brm, H-8), 2.99—3.08 (1H, brm, H-7), 3.31 (3H, s, NMe), 3.95 (1H, dd, *J*=8.8, 8.8 Hz, H-10a), 6.80 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-4), 7.05—7.56 (8H, m, H-Ph). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 30.4, 30.83, 38.1, 43.2, 43.2, 58.7, 115.3, 124.1, 127.1, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.5, 132.3, 137.3, 138.3, 168.6, 199.5, 208.0. MS *m/z*: 333 (M<sup>+</sup>), 228, 186, 105. HRMS *m/z*:

Calcd C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 333.1365. Found: 333.1405.

**1a, b, 5a, b** と **2a, b** の超高圧環化付加反応: 一般的操作法 **1b, 5a, b** (1 mmol) と **2a** (0.570 g, 5 mmol) の溶液をテフロン容器中, Table 1 の条件で反応し冷後溶媒を減圧留去する。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone-hexane=1:1) に付し、流出する第一流出部の溶媒を減圧留去し各々 **3b, 6a, b**<sup>1)</sup> を得る。収率を Table 1 に示した。

**1a, b, 5a, b** と **2b** の超高圧環化付加反応: 一般的操作法 **1a, b, 5a, b** (1 mmol) と **2b** (0.710 g, 5 mmol) の溶液をテフロン容器中, Table 1 の条件で反応し冷後溶媒を減圧留去する。CHCl<sub>3</sub>で希釈し H<sub>2</sub>O (2 ml) を加え 20 min 攪拌後, CHCl<sub>3</sub>層を分取する。CHCl<sub>3</sub>層を無水 MgSO<sub>4</sub>で乾燥後溶媒を減圧留去する。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (acetone-hexane=1:2) に付し、流出する第一流出部の溶媒を減圧留去し、各々 **4a, b, 7a, b**<sup>1)</sup> を得る。収率を Table 1 に示した。

**5,6,6a,7,8,10a-Hexahydro-cis-10a-methoxycarbonyl-5-methyl-6,8-dioxophenanthridine (8a)** の異性化 一頸の 30 ml ナス型フラスコに **8a**<sup>1)</sup> (52 mg, 0.164 mmol) を秤量し, toluene (15 ml) 溶液を加える。次に, ethylene glycol (101 mg, 1.64 mmol) を加えた後に, 触媒量の *p*-トルエンスルホン酸 (10 mg) を加え, Dean-Stark 装置で 6.5 時間加熱還流する。冷後, toluene を減圧留去する。残留物を PLC (ether-hexane=5:1) で分離精製し, 8,8-ethylenedioxy-5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-*cis*-10a-methoxycarbonyl-5-methyl-6-oxophenanthridine [**8b** (43 mg, 80%)] を得る。次に, **8b** (63 mg, 0.191 mmol) を二頸の 25 ml 丸底フラスコに秤量後, 窒素置換する。THF (7 ml) を加え, -78°C に冷却し 10 分間攪拌する。この溶液に, LDA (1.5 mol/l) の溶液 (0.2 ml, 0.3 mmol) を滴下し, 同温度で, 1 時間攪拌する。反応液に -78°C で MeOH (1 ml) を加え 5 分間攪拌後, 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (0.5 ml) を加える。徐々に室温に戻し, 10% HCl 溶液中に注ぎ, CHCl<sub>3</sub>で抽出する。CHCl<sub>3</sub>層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し, 無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後, 溶媒を減圧留去する。残留物を PLC (ether) で分離し, 8,8-ethylenedioxy-5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-

*trans*-10a-methoxycarbonyl-5-methyl-6-oxophenanthridine [**8c** (42 mg, 64%)] を得る。得られた **8c** (16 mg, 0.0486 mmol) を 10 ml のナス型フラスコに秤量後, acetone (5 ml) に溶解し, 触媒量の *p*-トルエンスルホン酸を加える。室温で 10 時間攪拌し, 溶媒を減圧留去する。残留物を PLC (acetone-hexane=1:2) で分離精製し, 5,6,6a,7,8,10a-hexahydro-*trans*-10a-methoxycarbonyl-5-methyl-6,8-dioxophenanthridine [**8d** (13 mg, 92%)] を得る。

**8b**: 無色柱状晶, mp 130–131 °C (acetone-hexane). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1730, 1673, 1601.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (1H, dd,  $J=13.6, 13.9$  Hz, H-7), 2.00 (1H, ddd,  $J=1.7, 3.0, 13.6$  Hz, H-7), 3.36 (3H, s, NMe), 3.46 (1H, dd,  $J=3.0, 13.9$  Hz, H-6a), 3.64 (3H, s, OMe), 3.92–4.05 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{x}2$ ), 5.82 (1H, dd,  $J=1.7, 10.2$  Hz, H-9), 6.66 (1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-10), 6.96–7.10 (2H, m, H-aromatic), 7.27–7.34 (2H, m, H-aromatic).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29.6, 32.6, 42.9, 48.4, 53.1, 64.6, 65.1, 103.5, 114.8, 123.5, 124.4, 128.8, 128.9, 129.8, 131.1, 139.0, 170.0, 172.1. MS  $m/z$ : 329 ( $\text{M}^+$ ), 270. Anal. Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): C, 65.64; H, 5.82; N, 4.25. Found: C, 65.42; H, 5.89; N, 4.10.

**8c**: 無色柱状晶, mp 133–134 °C (acetone-hexane). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1729, 1679, 1600.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, dd,  $J=13.6, 13.9$  Hz, H-7), 2.60 (1H, ddd,  $J=1.7, 3.0, 13.6$  Hz, H-7), 2.95 (1H, dd,  $J=3.0, 13.9$  Hz, H-6a), 3.37 (3H, s, NMe), 3.56 (3H, s, OMe), 3.89–4.16 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{x}2$ ), 5.87 (1H, dd,  $J=1.7, 10.2$  Hz, H-9), 6.63 (1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-10), 7.01–7.13 (2H, m, H-aromatic), 7.29–7.48 (2H, m, H-aromatic).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29.9, 31.1, 42.5, 47.9, 52.7, 64.4, 65.2, 105.2, 115.9, 123.1, 124.8, 126.9, 128.9, 129.0, 131.3, 140.3, 169.4, 170.0. MS  $m/z$ : 329 ( $\text{M}^+$ ), 270. Anal. Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): C, 65.64; H, 5.82; N, 4.25. Found: C, 65.67; H, 5.91; N, 4.01.

**8d**: 無色柱状晶, mp 155–157 °C (acetone-hexane). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1681, 1598.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.99 (1H, dd,  $J=13.2, 18.0$  Hz, H-7), 3.11 (1H, dd,  $J=4.4, 18.0$  Hz, H-7), 3.17 (1H, dd,  $J=4.4, 13.2$  Hz, H-6a), 3.41 (3H, s, NMe), 3.63 (3H, s,

OMe), 6.25 (1H, d,  $J=10.3$  Hz, H-9), 7.09–7.58 (5H, m, 10, H-aromatic).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.0, 35.6, 43.5, 48.2, 53.2, 116.4, 123.5, 124.6, 125.0, 129.6, 130.9, 140.2, 144.1, 167.9, 168.9, 196.9. MS  $m/z$ : 285 ( $\text{M}^+$ ). Anal. Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91. Found: C, 67.31; H, 5.32; N, 4.69.

**5,6,6a,7,8,10a-Hexahydro-*cis*-10a-methoxycarbonyl-5,6,9-trimethyl-6-oxophenanthridine (9a)** の異性化 **9a** (384 mg, 1.28 mmol) を二頸の 50 ml 丸底フラスコに秤量後,  $\text{N}_2$  置換する。THF (10 ml) を加え,  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し 10 分間攪拌する。この溶液に, LDA (1.5 mol/l) の溶液を (1 ml, 1.5 mmol) 滴下し, 同温度で, 80 分間攪拌する。反応液に  $-78^\circ\text{C}$  で MeOH (1 ml) を加え 5 分間攪拌後, 飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (0.5 ml) を加え徐々に室温に戻す。反応液を 10% HCl 溶液中に注ぎ,  $\text{CHCl}_3$  で抽出する。 $\text{CHCl}_3$  層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し, 無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。溶媒を減圧留去し残留物を PLC (ether-hexane=1:2) で分離精製し, 5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-*trans*-10a-methoxycarbonyl-5,8,9-trimethyl-6-oxophenanthridine (**9b**) を 267 mg (70%) 得る。無色柱状晶 (hexane), mp 147 °C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1727, 1673, 1597.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69 (3H, s, CMe), 1.72 (3H, s, CMe), 2.34 (1H, d,  $J=15.5$  Hz, H-10), 2.48 (1H, brd,  $J=7.3$  Hz, H-7), 2.71 (1H, dd,  $J=7.3, 9.9$  Hz, H-6a), 3.23 (1H, d,  $J=15.5$  Hz, H-10), 3.39 (3H, s, NMe), 3.55 (3H, s, OMe), 6.99–7.10 (2H, m, H-aromatic), 7.28–7.42 (2H, m, H-aromatic).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.8, 19.1, 29.7, 30.7, 40.4, 42.0, 47.0, 52.4, 115.2, 122.8, 122.9, 125.3, 126.2, 127.2, 128.8, 140.1, 170.3, 172.5. MS  $m/z$ : 299 ( $\text{M}^+$ ): 240. Anal. Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ): C, 72.21; H, 7.07; N, 4.68. Found: C, 72.19; H, 7.19; N, 4.47.

## REFERENCES

- 1) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Matsuzaki H., Harigaya Y., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 407–412 (2001).
- 2) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Kabuto C., Matsuzaki H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 893–899 (2001).

- 
- 3) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Hongo H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 900–904 (2001).
  - 4) Yonesawa T., Nagata T., Katou H., Imamura S., Morokuma K., “*Ryoshikagaku-Nyumon*,” 3rd ed., Kagakudojin, Kyoto, 1983, pp. 203–273.
  - 5) “MOPAC 2000 ver. 1.06,” J. J. P. Stewart, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan, 1999.