

Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 誘導体の
合成化学的研究

乙第32号

小柳 順一

Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 誘導体の
合成化学的研究

小柳 順一

目次

第1章 緒言	1
第1節 天然物由来の Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 類について	1
第2節 Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 類の合成について	3
第3節 研究の動機および目的	6
第2章 Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の合成とその反応性	8
第1節 3-Lithiofuran と環状酸無水物との反応	8
第2節 2-(3-Furanoyl)benzoic acid の環化反応	12
第3節 Ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate の環化反応	14
第4節 Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の反応性	15
1) Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の親電子置換反応	15
2) Naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione のリチオ化反応	16
第3章 4-Bromo-2-methylfuran および 3-Bromo-2-methylfuran の合成	18
第1節 3-Methyl-3,6- <i>endo</i> -oxy-1,2,3,6,-tetrahydrophthalic anhydride のブロム化反応	19
第2節 4-Bromo-2-methylfuran および 3-Bromo-2-methylfuran の合成	21
第4章 2-Acetylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の合成	23
第1節 3-Bromofuran のアセチル化反応	23
第2節 Ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate のアセチル化反応	24
第3節 2-(2-Acetyl-4-furanoyl)benzoic acid の環化反応	25
第4節 2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoyl]benzoic acid の環化反応	26
第5章 4,9-Dimethoxynaphtho[2,3- <i>b</i>]furan を中間体とする2位置換ナフトフランキノン類 の合成	28

第1節	4,9-Dimethoxynaphtho[2,3- <i>b</i>]furan の合成	28
第2節	4,9-Dimethoxynaphtho[2,3- <i>b</i>]furan の親電子置換反応	29
第3節	2-Trimethylsilylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の合成反応	30
第4節	2-Acetylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の別途合成反応	31
第5節	2-Formylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の合成反応	32
第6章	2-Trimethylsilylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione の親電子置換反応	34
第1節	2-Trimethylsilylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione のハロデシリル化反応	34
第2節	2-Trimethylsilylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione のニトロデシリル化反応	36
第3節	2-Trimethylsilylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione のカルボデシリル化反応	37
第7章	2位ハロゲン体および2位ニトロ体の求核置換反応	39
第1節	酸素求核試薬での求核置換反応	39
第2節	イオウ求核試薬での求核置換反応	41
第3節	炭素求核試薬での求核置換反応	42
第4節	窒素求核試薬での求核置換反応	44
1)	環状窒素求核試薬での求核置換反応	44
2)	鎖状窒素求核試薬での求核置換反応	46
3)	アジ化ナトリウムでの求核置換反応	48
4)	エナミンでの求核置換反応	48
第8章	細胞毒性を指標とした構造活性相関	50
第1節	細胞毒性作用について	50
第2節	構造と細胞毒性について	52
第9章	結論	55

謝辞	57
実験の部	
第2章の実験	58
第3章の実験	65
第4章の実験	67
第5章の実験	71
第6章の実験	76
第7章の実験	79
第8章の実験	91
参考文献	94

第1章 緒言

第1節 天然物由来の Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類について

天然からは、種々の植物から数多くの生理作用を有するナフトフランキン類が単離されている[1]。例えばメキシコで胃腸障害に用いられている *Lanthena achyranthifolia* からは、diodantunezone (8-hydroxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione) (a) [2]が単離されている。また、メキシコで糖尿病の民間薬として用いられている *Cacalia decomposita* の根からは maturinone (3,5-dimethylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione) (b) [3]及び maturone (3-hydroxymethyl-5-methylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione) (c) [3a, 3b]が単離されている。さらに、*Cacalia delphiniifolia* からは 5,6,7,8-tetrahydromaturinone (d) [4]も単離されている。*Kigelia pinnata* からは kigelinone (8-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione) (e) [5]が単離されており、Kingston らによりこの化合物は細胞毒性作用を有することが報告されている[6]。また、これに関連した化合物である 2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (f) および 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (g)が *Tabebuia cassinoides* の樹皮から単離されており、それぞれ細胞毒性作用を有している[6]。また、この 2-acetyl 体はアユルヴェーダ医学では赤痢に用いられている *Oroxylum indicum* の根皮からも単離されている[7]。*Tabebuia impetiginosa* からは kigelinone とその異性体である 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (h)も得られている[8]。*Latana* 種(*Verbenaceae*)からは二種類の細胞毒性作用を有する化合物 5,7-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (i) 及び 5,6,7-trimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (j)が単離されており[9]、さらにこの *Latana* 種からは別の数種の naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類[10]も得られている。また米国及び南米でガン治療に用いられている *Tabebuia avellaneda* からも数種類の naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

類が単離されている[11]。これらのことによりナフトフランキノンの主な作用として、細胞毒性作用が考えられる。また、この母核自身皮膚ガンプロモーション阻害作用を有することも報告されている[12]。 *Paratecoma perob* の心材からは細胞毒性作用を有する lapachol と共に 2-ethylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (k) [13]が単離され、また *Radermachera sinica* からは 2-isopropenylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (l)とその近縁の化合物が単離されている[14]。一方、フラン環の飽和された化合物として helicquinone (2,3-dihydro-8-hydroxy-3,5,6-trimethylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione) (m) [15] が *Helicteres angustifolia* から、また haemoventosin (2,3-dihydro-5,8-dihydroxy-7-methoxycarbonyl-2-methylnaphtho[2,3-*b*]-

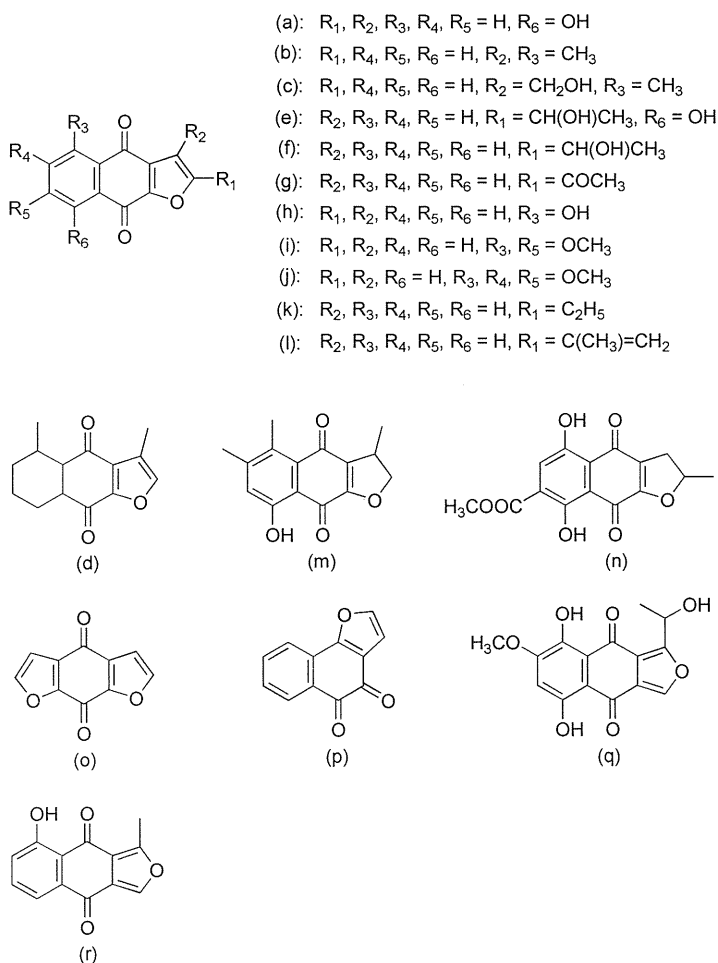


Fig. 1

furan-4,9-dione) (n) [16]は *Haematomma ventosum* から単離されている(Fig 1)。

その他の近縁化合物としてフラン環を二つ有するキノン ceperaquinones (o) [17]も *Ceperaceae* から単離されている。さらに、angular 系の naphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione (p)骨格を有する化合物も単離されており[18]、この母核自身 *Trypanosoma cruzi* 成長阻害作用を有することも報告されている[19]。また、isobenzofuran 誘導体として *Nectria haematococca* から nectriafurone {5,8-dihydroxy-3-(1-hydroxyethyl)-6-methoxynaphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione} (q) [20]が、*Cape aloe* からは 5-hydroxy-3-methylnaphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione (r) [21]も単離されている(Fig 1)。

第2節 Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類の合成について

Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 骨格の合成法としては大きく分けて三つのアプローチが報告されている。先ず一番目として Costa ら[22]の方法のように 4-hydroxynaphtho[2,3-*b*]furan の酸化による naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成法がある(Chart 1)。

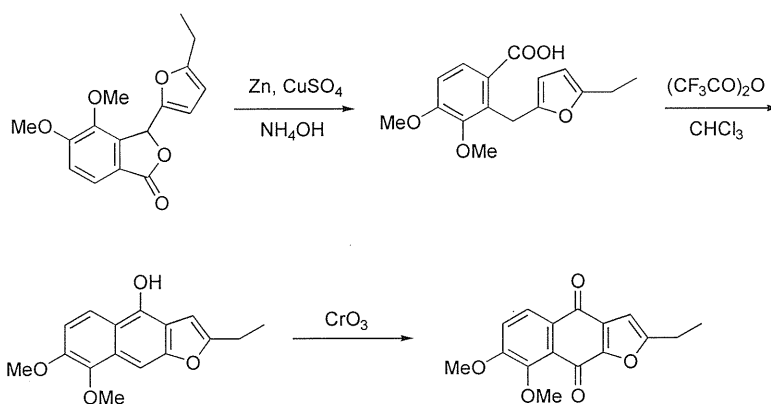


Chart 1

二番目の方法としては、適当な naphthoquinone 類の環化による母核の合成法がある。それらの例としては 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone から 3-cyano-2-phenylnaphtho[2,3-*b*]furan-

4,9-dione の[23](Chart 2)、また 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone から 2-methylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione[24]、2-isopropyl-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione[25] 及び 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione[26]の合成法などが報告されている。

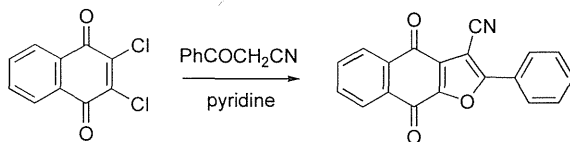


Chart 2

三番目の方法として、Diels-Alder 反応を用いた母核合成アプローチによる maturinone[27](Chart 3)、maturone[28]、kigelinone[8]及び 3-methylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione[29]の合成が報告されている。

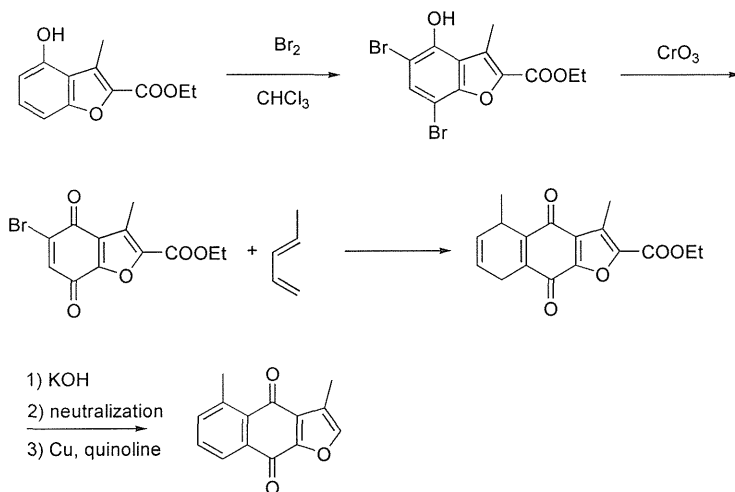
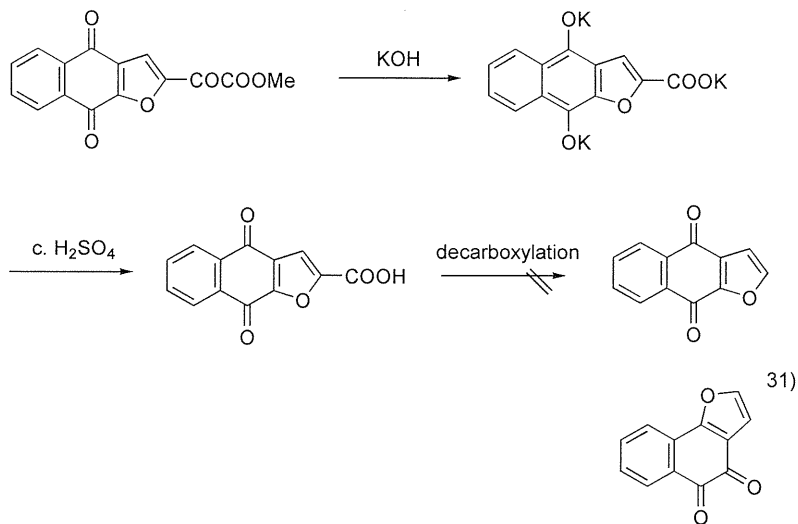


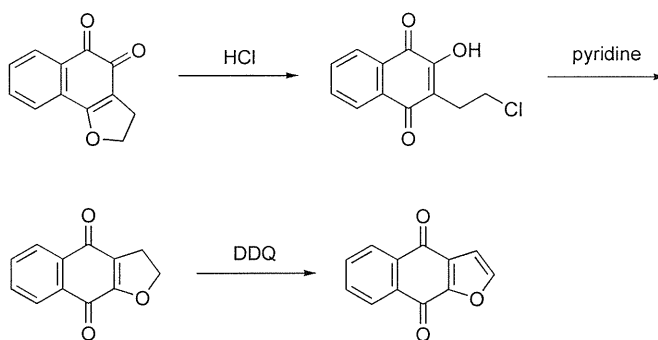
Chart 3

しかし、その母核である naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成法については今までに僅か数法しか報告されていない。School と Zinke [30]は 2-methoxylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione から3工程を経て母核を合成したと報告したが、後に Hooker と Stevermark [31]によりそ

の構造は naphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione と訂正されている(Chart 4)。



Mathieson と Thomson [32]は 2,3-dihydronaphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione から3工程を経てその母核を合成している(Chart 5)。



また、Andre-Louisfert ら[33]は 2-chloromethyl-3-methoxycarbonylfuran から5工程を経て母核を合成している(Chart 6)。

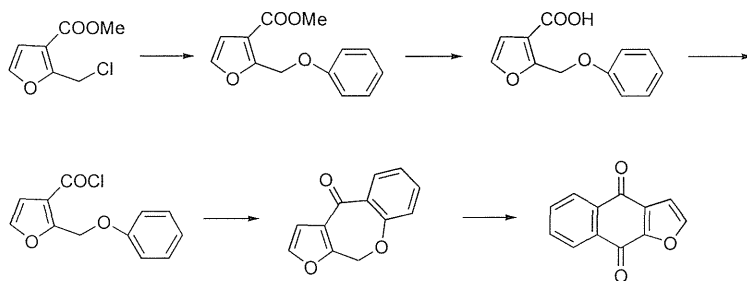


Chart 6

一方 Pinto ら[34]は(±)-2,3-dihydro-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の NBS 酸化により母核を得ている(Chart 7)。しかし、これらの方法においてはその原料の合成においても数工程を必要としている。

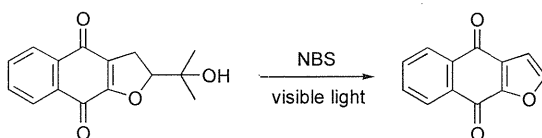


Chart 7

また、Suzuta [35]らはその母核を *N,N*-diethylbenzamide の tandem directed methylation 反応から僅か1工程で合成しているがその収率は 30%と高くない(Chart 8)。

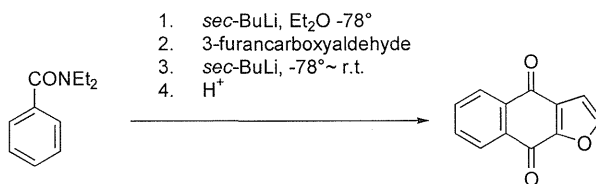


Chart 8

第3節 研究の動機および目的

今まで述べてきたように数多くの生理作用を有する naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類が天然から単離されている。それらの中、*Tabebuia cassinoides* から単離された 2-acetylnaphtho[2,3-

*b*furan-4,9-dione および(±)-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione は共に細胞毒性作用を有することが報告されており、KB cell culture assay においてはそれぞれ 1.0 μg/ml および 2.0 μg/ml の ED₅₀ 値を示している[6]。さらに、Lee らの合成した 2-methylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の KB cell culture assay における ED₅₀ 値は 0.3 μg/ml である[24]。このように2位置換ナフトフランキノン類の生理活性には興味を持たれるが、その母核である naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の2位の置換反応については全く研究報告がない。また、2位置換ナフトフランキノン類は置換基の種類によりその生理作用に違いがみられるので合成目標として非常に興味を持たれている化合物である。

そこでまず、簡便な母核の合成を検討し、母核化合物の2位置換誘導体の合成をし、それにより得られた化合物の細胞毒性作用の研究に着手した。

なお、本研究の内容は、日本薬学会第 113 年会、同 114 年会、同 115 年会、同 116 年会、同 117 年会、日本薬学会関東支部大会第 38 会で発表したほか、すでに *J. Heterocycl. Chem.*, 31, 1093 (1994).; 同, 31, 1303 (1994).; 同, 32, 1289 (1995).; 同, 34, 407 (1997).; *Chem. Pharm. Bull.*, 45, 1579 (1997). に発表した。

第2章 Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成とその反応性

まず、フランを出発原料として naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)を合成するためには、以下のことを念頭におき計画を立てた。すなわち、フラン環自体は塩基性条件下では安定であるが酸性条件下では不安定であり、また酸化剤により酸化され開環分解することがよく知られている。さらに置換反応における反応性も α 位と β 位では大きく異なり、 α 位が優先することも知られている。以上述べたようにフラン環の基本的な性質を考慮するとフラン環3位に酸化次元の高い側鎖を導入し、 α 位での閉環反応による方法が考えられる。従って以上のような視点に基づいて以下に述べるように naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成を検討した。

第1節 3-Lithiofuran と環状酸無水物との反応

前述の条件を満足する中間体を合成するため、3-lithiofuran (2)と環状酸無水物との反応による3位置換フランケトカルボン酸類の合成を検討した。はじめに、母核(1)合成の中間体として 2-(3-furanoyl)benzoic acid (3)を得るため、(2)と無水フタル酸との反応を行った。すなわち、窒素気流下、無水フタル酸の tetrahydrofuran (THF)溶液を(2)の THF 溶液へ滴下すると mp 103° の白色プリズム晶(4)が得られた(Chart 9)。この化合物は IR スペクトルにおいて 1765cm⁻¹ に1ヶのカルボニル基の吸収が観察されるのみでカルボキシル基の存在は認められなかった。PMR スペクトルにおいては δ 7.94、 δ 7.72、 δ 7.60 及び δ 7.53 にベンゼン環のシグナルがそれぞれ1プロトン分の積分強度で、また δ 7.40、 δ 7.35 及び δ 6.35 にフラン環のシグナルがそれぞれ2プロトン分の積分強度で観察されたが、カルボン酸の水酸基のシグナルは観察されなかった。さらに MS スペクトルにおいては 266 (M⁺)を示した。これらの結果より(4)の構造は 3,3-bis(3-furyl)phthalide と決定された。また、元素分析の結果もこの構造と一致した。これは無

水フタル酸に1分子の(2)が反応した中間体 3-(3-furyl)-3-oxidophthalide lithium が活性でさらに(2)と反応したためと考えられる。

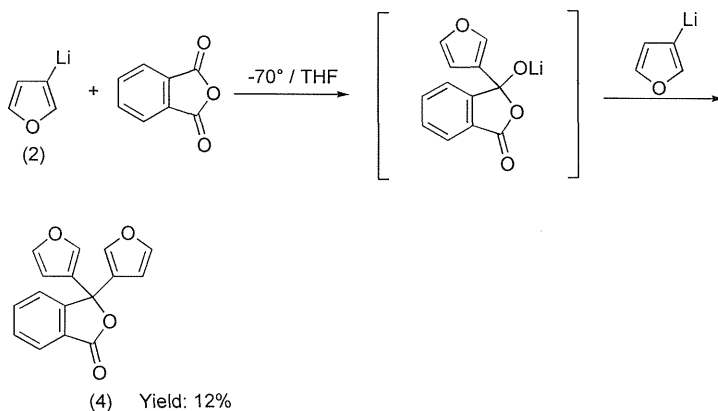


Chart 9

そこでアルゴン気流下、前述の反応とは逆に(2)の THF 溶液を無水フタル酸の THF 溶液へ滴下すると(inverse addition 法)、2つめの(2)の攻撃を防止できるのではないかと考えさらに反応を行った。その結果 mp 129° の白色鱗片晶(3)が得られた(Chart 10)。この化合物は IR スペ

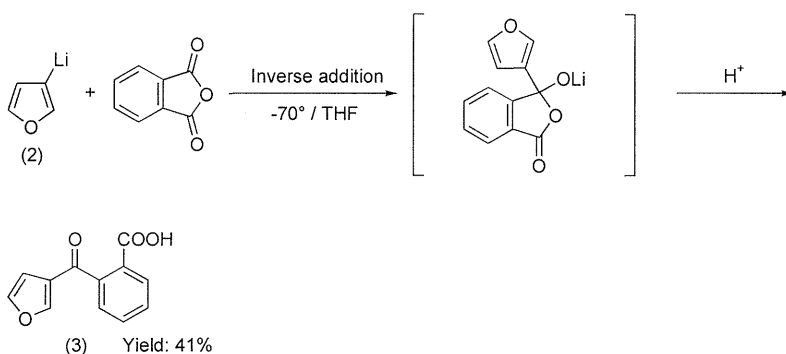


Chart 10

クトルにおいて 3100cm^{-1} にヒドロキシル基、 1715cm^{-1} にカルボキシル基、 1645cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察された。PMR スペクトルにおいては δ 8.05、 δ 7.64、 δ 7.55 及び δ 7.42 にベンゼン環のシグナルがそれぞれ1プロトン分の積分強度で、また δ 7.60、 δ 7.44 及び δ 6.81

にフラン環のシグナルがそれぞれ 1 プロトン分の積分強度で観察された。さらにカルボン酸の水酸基のシグナルは δ 10.19 に観察された。MS スペクトルにおいては 216 (M^+)が観察された。これらの結果より(3)の構造は 2-(3-furanoyl)benzoic acid であると決定された。また、元素分析の結果もこの構造とよく一致している。化合物(3)は新規化合物であり、(3)は(2)から僅か1工程で 41%の収率で得られた。

以上、述べたように inverse addition 法で 3-lithiofuran (2)からわずか1工程で 2-(3-furanoyl)benzoic acid (3)が得られたので、この inverse addition 法は、簡便な3位置換フラン天然物合成の中間体として有用な3位置換フランケトカルボン酸類の合成法になるのではないかと考え、さらに(2)と各種酸無水物との反応を計画した。

まず、(2)と 4-メチル無水フタル酸との反応を、(3)を合成したのと同様の条件で行うと、mp 125-127° の白色針状晶(5)が得られた。ここで得られた化合物のメチル基の位置は PMR スペクトルからは決定することはできなかったため、(5)を脱炭酸して得られた化合物の PMR スペクトルを測定し、その結合定数からメチル基の位置を決定することとした。しかしながら、(5)の脱炭酸の結果、ガスクロマトグラフィー質量分析で2種類の分子イオンピーク 186 を示すピークが 1:1 の割合で観察されたため、(5)は 2-(3-furanoyl)-4-methylbenzoic acid (5a)と 2-(3-furanoyl)-5-methylbenzoic acid (5b)の 1:1 の混合物と推定された。

続いて、(±)-trans-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物との反応を行ったところ(±)-2-(3-furanoyl)cyclohexanecarboxylic acid (6)が 20%の収率で得られた。

さらに、(2)と無水コハク酸との反応においては 4-(3-furyl)-4-oxobutanoic acid (7)が 25%の収率で得られた。(7)は今まで diethyl 3,4-furandicarboxylate から5工程をかけて合成されているが[36]、著者の inverse addition 法では(2)から僅か1工程で(7)を合成でき、この方法が非常に有用であることが明らかとなった。さらに、(2)と 3-メチル無水コハク酸との反応においては mp

125-127° の 4-(3-furyl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid (8)が 26%の収率で得られ、(2)が 3-メチル無水コハク酸の5位のカルボニル基を選択的に攻撃することがわかった。なお(8)のメチル基の位置は、すでに Frenett ら[37]の合成している 4-(3-furyl)-3-methyl-4-oxobutanoic acid と融点(mp 93-95°)が一致しないこと、さらに PMR スペクトルの脂肪族部分の吸収パターンが異なっていることより2位と推定した。一方、(2)と 3,3-ジメチル無水コハク酸との反応においては mp 85-87° の混合物(9a と 9b)が 23%の収率で得られた。(9)は PMR スペクトルの結果より 4-(3-furyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9a)と 4-(3-furyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9b)の 1:2 の混合物であった。この結果は前の(2)と 3-メチル無水コハク酸との反応とは異なり選択的に化合物を与えず、しかも(2)が 3,3-ジメチル無水コハク酸の2位のカルボニル基と反応しやすいことを示した。しかしながら、この2つの酸無水物の反応性の違いについて明確に説明することはできなかった。

また、(2)と無水マレイン酸との反応も行ったがこの場合は複雑な混合物を得たに過ぎなかった。

さらに、この inverse addition 法を6員環酸無水物との反応に利用し、(2)と無水グルタル酸との反応を行い 5-(3-furyl)-5-oxopentanoic acid (10)を 25%の収率で得た。

以上述べたように、3-lithiofuran と酸無水物との反応は、大量の樹脂状物を与え、全般に低収率ではあるがこれまでの方法よりは工程が短く、3位置換フランケトカルボン酸の有用な合成ルートになりうることがわかった(Table 1)。



Cyclic anhydride (X)	Product	Yield
	 (5a) 1 : 1 (5b)	6%
		20%
		25%
		26%
	 (9a) 1 : 2 (9b)	23%
		25%

Table 1

第2節 2-(3-Furanoyl)benzoic acid の環化反応

続いて Friedel-Crafts 条件下による前節で得られた(3)の(1)への閉環を目的として(3)のカルボキシル基のクロル化を検討した。(3)と塩化チオニル及び五塩化リンとの反応を条件を変え検討したがいずれの場合も分解、樹脂化が多く少量の(3)を回収したに過ぎなかった。Bhatt と Kamath[38]は、2-benzoylbenzoyl chloride は速やかに 3-chloro-3-phenylphthalide に異性化

することを報告している。著者の行った(3)のクロル化の場合も、生じた 2-(3-furanoyl)benzoyl chloride が 3-chloro-3-furylphthalide に異性化し、この化合物は酸性条件下で不安定なため分解したと思われる。続いて、PPA (polyphosphoric acid)、PPE (polyphosphate ester)および PPSE (trimethylsilyl polyphosphate)による(3)の脱水閉環を検討したが、この場合も複雑な混合物が得られたに過ぎなかった。これは、(3)のフラン環が酸性条件下では不安定なため、フラン環の分解反応が優先して起こったためと考えられる。

以上の結果は、フラン環3位カルボニル基の影響でフラン環2位の親電子反応に対する反応性が低いためと考え、(3)のカルボニル基をメチレンに還元した後、環化を行う目的でカルボニル基の還元反応を Costa ら[39]の方法に従い、亜鉛、硫酸銅、アンモニア水からなる系で試みたが、還元生成物を得ることはできなかった。

以上の結果より、酸性条件下での閉環反応が困難であったので、続いて塩基性条件下での閉環反応を検討した。すなわち(3)を LDA(lithium diisopropylamide)で処理するとジリチウム塩を経て、閉環体を生成し、続いてこれを酸処理すると(1)が得られるのではないかと考え、(3)と LDA との反応を行った。まず、(3)を2当量の LDA で -78° で 30 分処理後、 0° まで反応温度を上昇させ、反応混合物から非酸性成分のみを精製すると閉環体(1)が 20%の収率で得られた

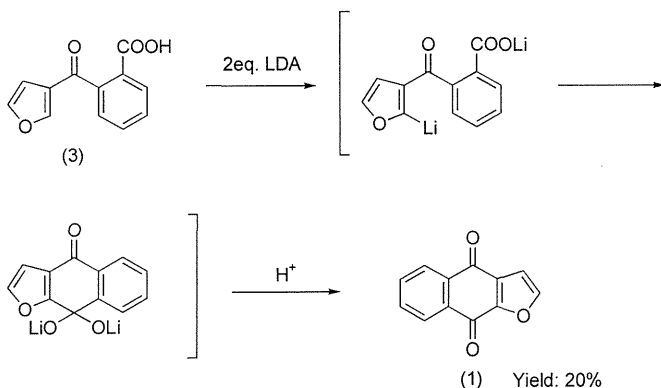
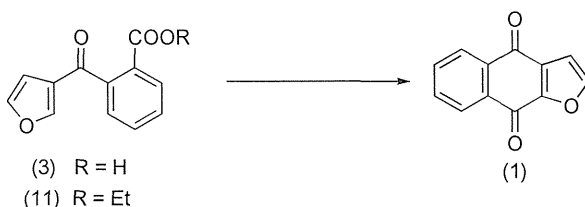


Chart 11

(Chart 11)。(1)は mp 220-221° の黄色針状晶でその融点は文献値(mp 225-225.5° [32])に良く一致している。さらに(1)の構造は、PMR スペクトルにおいて δ 8.23-8.16 (5位および8位)と δ 7.79-7.72 (6位および7位)にベンゼン環のシグナルが、 δ 7.77(2位)と δ 7.00(3位)にはフラン環のシグナルが多重線で観察された。IR スペクトルにおいて 1685cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて分子イオンピーク 198 を示した。また、元素分析の結果もこの構造と一致した。

続いて、(1)の収率の向上を目的として、反応温度、溶媒および LDA のモル比等を変えることにより種々検討したが好結果は得られなかった。しかし、この反応をスケールアップしたところ収率は 36%まで向上した(Table 2)。



Substrate	Mole	Base	Temp.	Solvent	Yield(%)
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)	THF (35ml)	-
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~10°	THF (35ml)	10
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF (35ml)	20
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF (50ml)	20
(3)	5 mmole	LDA (3eq.)	-78°(30min)~0°	THF (35ml)	trace
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	ether (35ml)	-
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF : hexane(6:4) (50ml)	10
(3)	5 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF : hexane(4:6) (50ml)	10
(3)	5 mmole	BuLi (2eq.)	-100°(30min)~0°	THF (50ml)	-
(3)	5 mmole	BuLi (2eq.)	-100°(30min)~0°	ether (50ml)	-
(3)	5 mmole	LTSA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF (35ml)	-
(11)	5 mmole	LDA (1eq.)	-78°(30min)~0°	THF (35ml)	4
(11)	5 mmole	LDA (1eq.)	-78°(30min)~0°	ether (35ml)	4
(3)	75 mmole	LDA (2eq.)	-78°(30min)~0°	THF (600ml)	36

Table 2

第3節 Ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate の環化反応

前節に続いて(3)のエチルエステル体についても同様の閉環反応を行った。すなわち、(3)をエステル化した後、1当量の LDA による環化を検討した。まず、常法に従い(3)を硫酸の触媒

下、エタノールと反応させると ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate (11)が 78%の収率で得られた。

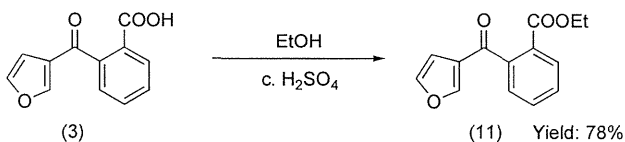


Chart 12

続いて、(11)と1当量の LDA との反応を前節同様の条件下、THF 中で行ったが期待した(1)はわずか 4%でしか得られなかった。また、この反応を ether 中に行っても(1)は、同じ収率で得られたのみであった(Table 2)。

以上述べたように、環化の収率は(3)から 36%と満足できるものではないが、(2)からわずか2工程で母核(1)を合成する有用なルートを確立することができた。

第4節 Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の反応性

今まで母核 naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)の反応性について検討した報告は、全く見られない。通常、フラン環はベンゼン環より親電子置換反応を受けやすく、またフラン環のα位はβ位よりも親電子置換反応を受けやすい。そこでこの母核の親電子置換反応を行うと興味深い生理作用を有する2位置換ナフトフランキノン類が得られるのではないかと考え、母核(1)の親電子置換反応について先ず検討した。

1) Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の親電子置換反応

初めに(1)のアシル化を検討するため、塩化アルミニウムの存在下、(1)とアセチルクロライドとの反応をジクロロメタン中及び二硫化炭素中に行ったが(1)を回収したに過ぎなかった。また、母核の2位ハロゲン化を目的として塩化アルミニウムの存在下、(1)と臭素との反応もジクロロメ

タン中に行ったがこの場合も(1)を回収したのみであった。これらの結果より、この母核は4位及び9位にカルボニル基を有しているため極度に親電子置換反応を受けにくくなっていることが考えられる。そこでさらに強力な親電子試薬であるニトロニウムイオンでの(1)の親電子置換反応を行った。すなわち通常のフラン類のニトロ化に用いられる無水酢酸、発煙硝酸からなる混酸を用い、 -5° で(1)のニトロ化を行ったが、この反応でも(1)を回収したに過ぎなかった。さらに、この混酸に触媒量の濃硫酸を加え(1)のニトロ化を行ったところ期待した 2-nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (12)が20%と低収率ながら得られた(Chart 13)。この化合物は、PMR スペクトルにおいて δ 8.17 にフラン環のシグナルが1重線で、また δ 8.10-7.77 にベンゼン環のシグナルが多重線で観察された。さらに IR スペクトルにおいて 1550 、 1340cm^{-1} にニトロ基、 1685 、 1675cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 243 (M^+)が観察されたことよりその構造を確認した。これらの結果より母核化合物(1)は、4位及び9位のカルボニル基の影響で非常に親電子置換反応を受けにくくなっていることが明らかとなった。また、通常のフラン類のニトロ化反応ではアセチン中間体(フラン環へのニトロアセテートの1,4付加体)[40]を経て進行する 경우가多いが、(1)のニトロ化からは中間体は得られず直接(12)を与えた。このことも二つのカルボニル基の強い電子吸引性に起因するものと考えられる。

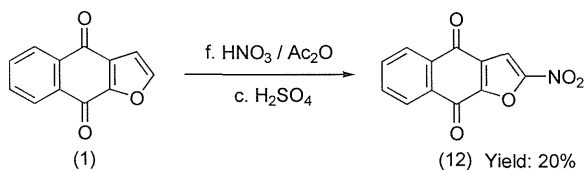


Chart 13

2) Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione のリチオ化反応

以上の実験結果から、(1)が親電子置換反応を受けにくいことが判明したので、別のルートから(1)の2位の修飾を計画した。一般にフラン環の α 位は酸性度があるため容易にリチオ化され

ることが知られている。そこで、(1)の2位をリチオ化後、各種親電子試薬と反応させることにより、その2位を修飾することを計画した。この母核(1)を LDA と -15° で処理後アセトアルデヒドを加えたが、原料を回収したのみであった。この結果より(1)の2位におけるリチウム-プロトン交換反応が起こりにくいことが考えられる。そこで、(1)を LDA で処理後、重水との反応も行ったが(1)を回収したのみであった(Chart 14)。さらに -78° で、ブチルリチウムによる(1)のリチオ化も試みたが、このときも少量の(1)を回収のみであった(Chart 14)。これらの結果より(1)の 2 位のリチオ化も困難であることがわかった。

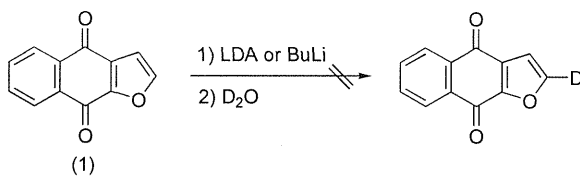


Chart 14

第3章 4-Bromo-2-methylfuran および 3-Bromo-2-methylfuran の合成

前節の結果より、母核化合物(1)は、酸性条件下及び塩基性条件下においても、反応性に非常に乏しくその2位置換誘導体は(1)から直接得にくいことが明らかとなった。そのため2位置換誘導体を得るためには、(1)へ環化する以前に適当な置換基をフラン環の α 位に導入することが必須ではないかと考え以下の実験を計画した。すなわち、4-bromo-2-methylfuran (13a)を用いて、(1)の場合と同様に閉環反応を行えば 2-methylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (14)が得られるのではないかと想定し、当該化合物の合成を検討した。また、(14)は前述のように生物活性の面でも興味ある化合物である[24]。しかしながら、今まで(13a)の合成法は2法しか報告されておらず[41]、しかもそれらは複雑でありその収率も満足できるものではない。そこで新しく(13a)の合成法について検討した。

3-Bromofuran は Stibor ら[42]により、4,5-dibromo-3,6-*endo*-oxyperhydrophthalic anhydride をキノリンで脱臭化水素し、続いて逆 Diels-Alder 反応により得られることが報告されている (Chart 15)。そこで、2-methylfuran と無水マレイン酸との Diels-Alder 反応を行い、得られた付加体をブロム化後続いてこのブロム体をキノリンで処理すると(13a)が容易に得られるのではないかと考え以下の実験を行った。

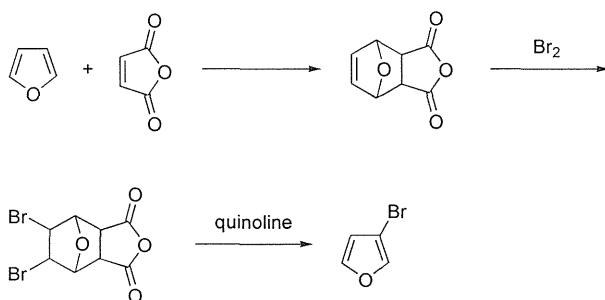


Chart 15

第1節 3-Methyl-3,6-endo-oxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride のブロム化反応

先ず、Alder と Backendorf の方法[43]に従い 2-methylfuran と無水マレイン酸との反応を行い 3-methyl-3,6-endo-oxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride (15)を得た(Chart 16)。

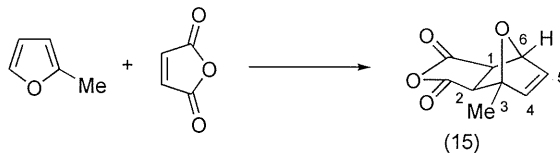


Chart 16

すでに(15)のジクロロメタン中の臭素化は Salazar ら[44]により報告されているが、彼らは 4,5-*exo-cis*-dibromo-3-methyl-3,6-endo-oxyperhydrophthalic anhydride (16a)と 4-endo-5-*exo*-dibromo-3-methyl-3,6-endo-oxyperhydrophthalic anhydride (16b)を単離しているが、4-*exo*-5-endo-dibromo-3-methyl-3,6-endo-oxyperhydrophthalic anhydride (16c)については単離しておらず、(16b)との混合物として報告しているに過ぎない(Chart 17)。

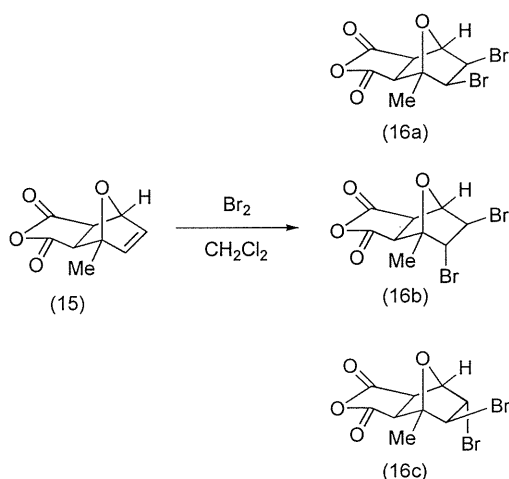


Chart 17

一方、Nyce ら[45]は norbonyl bromide の塩基による脱離反応では *exo-cis* 脱離が優先することを報告している。そこで、(16b)及び(16c)を quinoline 中で加熱すると(16b)からは 3-bromo-

2-methylfuran (13b)が、また(16c)からは 4-bromo-2-methylfuran (13a)が優先的に得られることが予期できる。そこで先ず、Salazar らの得ている(16b)と(16c)の分離から検討することとした。すなわち、(16b)と(16c)の混合物の分別再結晶を種々検討したところ、クロロホルムに対して(16b)は不溶性で、一方(16c)が可溶性であることが判った。(16b)は mp 171-173° (mp 165-167° [44])の白色針状晶で、PMR スペクトルにおいて、 δ 4.77(6位)が1重線で、 δ 4.53(5位)と δ 4.37(4位) が2重線(4Hz)で、 δ 3.88 (1位)と δ 3.66(2位)が2重線(7Hz)で観察されている。さらに、 δ 1.51 にメチル基のシグナルが観察されていることよりその構造は確認された。また、元素分析の結果もこの構造と一致した。

また、(16c)は mp 155-156° の白色板状晶で、PMR スペクトルにおいて、 δ 4.95(5位)と δ 4.53(4位)にシグナルが2重線(4Hz)で、 δ 4.57(6位)にシグナルが1重線で、 δ 3.99(2位)と δ 3.68(1位)にシグナルが2重線(7.5Hz)で観察された。さらに、 δ 1.55 にメチル基のシグナルが観察されていることよりその構造が確認された。また、元素分析の結果もこの構造と一致した。

一方、Salazar ら[44]は、*cis* 付加体である(16a) はメチレンクロライド中、(15)への臭素のラジカルの付加により生成することを報告している。そこで、酢酸のような極性溶媒を(15)の臭素化に用いると、(16a)の生成は減少するのではないかと考えた。この仮定に基づいて(15)の臭素化を酢酸中行うと、(16a)は全く検出されず(16b)および(16c)はそれぞれ 13%と 8%の収率で単離され

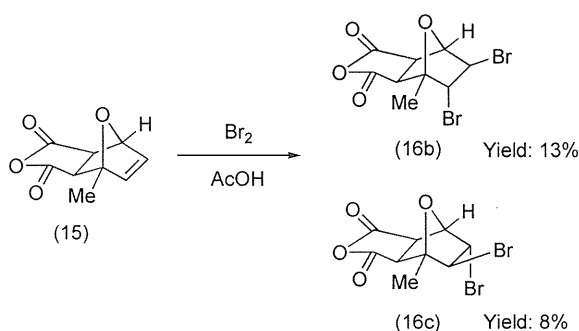


Chart 18

た(Chart 18)。

第2節 4-Bromo-2-methylfuran および 3-Bromo-2-methylfuran の合成

最後に、(16b)をキノリン中で加熱すると bp 124-127° (bp は Sivaramakrishnan ら[46]の報告に記載されていない)の無色の油状物(13b)が得られた。この油状物は、PMR スペクトルにおいて、 δ 7.12(5位)と δ 6.27(4位)にフラン環のシグナルが2重線(2 Hz)で、及び δ 2.23 にメチル基のシグナルが観察された。このようにフラン環のシグナルに2種類の2重線が観察されたことより(13b)の構造は 3-bromo-2-methylfuran と決定された(Chart 19)。

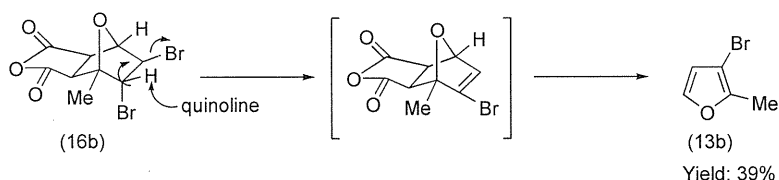


Chart 19

一方、(16c)を quinoline 中で加熱すると bp 126-129° (bp 132-134° [41a])の無色の油状物(13a)が得られた。この油状物は、PMR スペクトルにおいて、 δ 7.12(5位)と δ 5.90(3位)にフラン環のシグナルが1重線で、及び δ 2.55 にメチル基の吸収が観察された。このようにフラン環のシグナルは2種類の1重線を示したことより(13a)の構造は 4-bromo-2-methylfuran と決定された(Chart 20)。

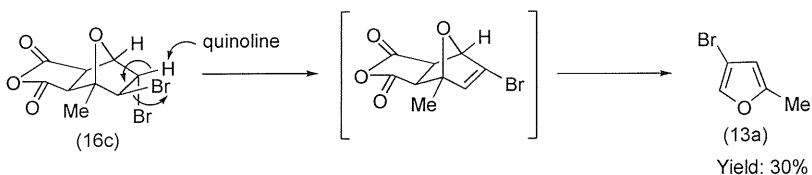


Chart 20

以上のように(16b)からは(13b)のみが 39%の収率で、また(16c)からは(13a)のみが 30%の収率で得られることが明らかとなった。この結果は、Nyce らの *exo-cis* 脱離が優先する報告と良く一致していた。しかしながらこの方法では、(16c)の単離収率が 8%と低く、大量の(13a)を合成することが困難であったので別の方法で2位置換ナフトフランキン類合成の中間体となる2-置換-4-ブロモフラン類の合成を検討した。

第4章 2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成

前節で述べたように(1)の 2-methyl 置換体の合成は困難であったので、2-acetyl-4-bromofuran (17a)および ethyl 2-(2-acetyl-3-furanoyl)benzoate (18)を出発原料として細胞毒性作用を有することでも興味のある 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (19) [6]の合成を検討した。

第1節 3-Bromofuran のアセチル化反応

今まで 3-bromofuran のアセチル化反応は、すでに Umanskaya ら[47a]により報告されている。彼らは、3-bromofuran を触媒量の過塩素酸の存在下、無水酢酸で処理すると 2-acetyl-3-bromofuran (17b)が 74%の収率で得られると報告している。しかしながら、後に Belen'kii ら[47b]により、Umanskaya らが得たのは(17a)と(17b)の 1:4 の混合物であるとの訂正の報告がなされている。そこで条件を検討すれば優先的に(17a)が得られるのではないかと考え 3-bromofuran のアセチル化を行った。

3-Bromofuran を塩化アルミニウムの存在下、アセチルクロライドと反応させると mp 35-36° (43.5-44° [47b])の化合物が得られた。この化合物は PMR スペクトルにおいて δ 7.38 及び δ 6.52 にフラン環のシグナルが2重線(2 Hz)が観察されたことより、その構造は(17b)と推定され

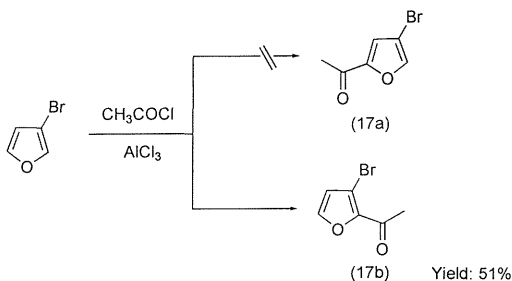


Chart 21

た。しかしながら、この反応においては(17a)の生成を確認することはできなかった(Chart 21)。このように著者の条件では(17b)が 51%の収率で優先的に得られることが解ったが、目的とした(17a)は全く得られなかった。

第2節 Ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate のアセチル化反応

次に、ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate (11)のアセチル化ではフラン環の3位の benzoyl 基の影響で、ethyl 2-(2-acetyl-4-furanoyl)benzoate (18)が得られるのではないかと考え、(3)をエステル化し(11)とした後アセチル化を行った。

すなわち、(11)を塩化アルミニウムの存在下、大過剰のアセチルクロライドと反応させた結果、化合物(18) mp 44-45° が得られた。(18)は PMR スペクトルにおいて δ 7.97 と δ 7.63-7.25 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 7.72 と δ 7.41 にフラン環のシグナルが1重線で観察されたことより、その構造は ethyl 2-(2-acetyl-4-furanoyl)benzoate (18)であることが確認された。さらに、 δ 4.19 と δ 1.23 にエチル基、また δ 2.48 にはアセチル基のシグナルも観察された。興味深いことにこの反応の副生成物として少量の母核化合物(1)も単離された。また、3-bromofuran のアセチル化の反応時間はジクロロメタン中、0-5° でわずか 15 分で完了したのに対して(11)のアセチル化はジクロロメタン中、還流で 30 時間を必要とした。これは、(11)の3位のカルボニル基の電子吸引性が強く作用しているためと考えられる。

次に(18)のエステルの加水分解を先ず、塩基性条件下(水酸化ナトリウム、水酸化リチウム)で行ったが、いずれの場合も複雑な混合物を得たに過ぎなかった。これは、(18)のフラン環が塩基性では不安定なためと考えられるので、エステル(18)をジオキサン中、10%塩酸を加えて還流させると、目的物 2-(2-acetyl-4-furanoyl)benzoic acid (20)は 83%の収率で得られた。

第3節 2-(2-Acetyl-4-furanoyl)benzoic acid の環化反応

(20)は2位にアセチル基、また4位にカルボニル基を有しているため酸性条件下でもそれほど不安定な化合物ではないと考えられる。そこで(19)を合成する目的で(20)と PPE との反応も行ったが複雑な混合物を得たのみであった。このため母核化合物(1)の閉環反応と同様の条件下、(20)と2当量の LDA とを反応させると(19)が25%の収率で得られた。この化合物は mp 218-219° の黄色針状晶で、この融点が文献値(mp 220° [6])に良く一致していること及び PMR スペクトルで δ 8.15 と δ 7.73 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 7.50 にはフラン環のシグナルが1重線で、さらに δ 2.63 にアセチル基のシグナルが観察されたことより確認した。また、IR スペクトルで 1690cm^{-1} にアセチル基が、 1675 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルでは 240 (M^+)が観察されていることもこの構造を支持している(Chart 22)。以上述べたように 3-bromofuran から細胞毒性作用を有する(19)を5工程で得ることができた。さらに、この方法により母核(1)の2位に様々な種類のアシル基の導入が可能になったものと考えられる。

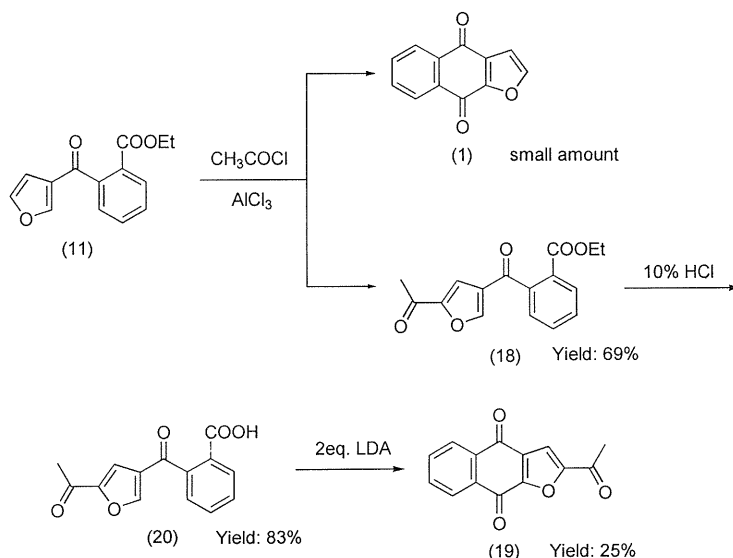


Chart 22

第4節 2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoyl]benzoic acid の環化反応

前述の(20)から(19)への還元反応の収率は 25%と満足出来るものではなかった。そこで(20)のアセチル基をケタールで保護した化合物と LDA との反応による環化を検討した。

先の反応で得られた(18)を *p*-トルエンスルホン酸の存在下、エチレングリコールと反応させると、ほぼ定量的に ethyl 2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoyl]benzoate (21)が得られた。続いて(21)のエステル部の加水分解反応を 10%水酸化ナトリウム水溶液で行い mp 150-152° の 2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoyl]benzoic acid (22)を得た。さらに(1)の合成法に従い(22)を LDA で -78° で 30 分処理したが、期待した 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (23)は 10%と低収率でしか得られなかった。これは2位に電子供与性基を有する(22)のリチオ化が(20)のリチオ化に比べ進行しにくいためではないかと考え、(22)と LDA との反応を 4 時間と長くしたところ、21%とわずかではあるが(23)の収率の増加が見られた。しかしながら、この方法を用いても環化の収率を向上することは出来なかった(Chart 23)。また、(23)から(19)への合成はすでに Suzuta ら[35]により報告されている。

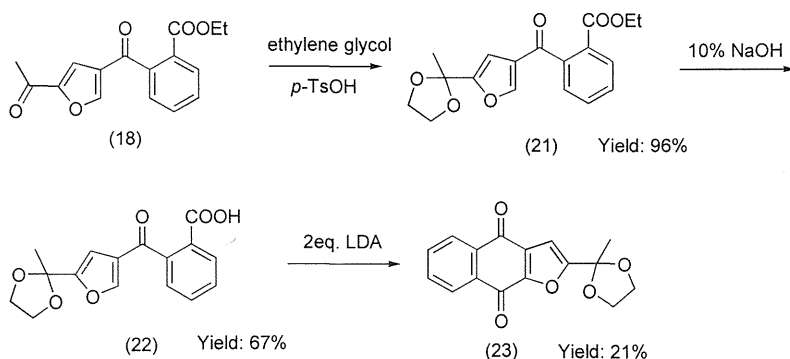


Chart 23

この報告は日米合同薬学会で発表されているのみで(23)の機器データについては報告されていないが、(23)は PMR スペクトルにおいて δ 8.10 と δ 7.65 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 6.82 にはフラン環のシグナルが1重線で、 δ 4.05 にジオキソラン環、 δ 1.80 にメチ

ル基のシグナルが観察されたことよりその構造が確認された。さらに MS スペクトルにおいて 284 (M^+)を示し、IR スペクトルにおいて 1680cm^{-1} に1種類のカルボニル基の吸収が観察された。また、元素分析の結果もこの構造に一致した。

第5章 4,9-Dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan を中間体とする2位置換ナフトフランキノン類の合成

以上述べてきたように、細胞毒性作用を有する 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (19) を合成することが出来たがその収率は決して満足できるものではなかった。またこの母核自身反応性が非常に乏しいことも今までの研究により明らかとなった。この理由として4位及び9位のカルボニル基が強く電子を吸引していることが考えられる。そこで4位及び9位のカルボニル基を還元し、母核の2位に適当な置換基を導入し、続いてその化合物をキノン類へ酸化するルートによる2位置換ナフトフランキノン類の合成を検討した。

第1節 4,9-Dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan の合成

すでに、Rao と Kingston [6]は、母核 naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)を還元して 4,9-diacetoxynaphtho[2,3-*b*]furan を合成して、この化合物の Friedel-Crafts アシル化反応を行い 2-acetyl-4,9-diacetoxynaphtho[2,3-*b*]furan を得、さらにナトリウムメキシドで脱保護して(19)を得ている。しかしながら、このアセチル化の収率はわずか 3% である。そこで、著者は保護基としてメキシル基を選び(19)の合成を検討した。すなわち Kraus と Man の方法 [48]により、(1)をヒドロサルファイトナトリウムで還元し、カリウム塩に変えた後ジメチル硫酸と反応させると、4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (24)が 91% と収率良く得られた(Chart 24)。この化合物は PMR スペクトルにおいて δ 8.15 と δ 7.35 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 7.50 と δ 7.35 にフラン環のシグナルが2重線で、さらに δ 4.20 と δ 4.10 にメキシル基のシグナルが観察されたことよりこの構造は確認された。また、IR スペクトルにおいてカルボニル基の吸収は見られなかった。

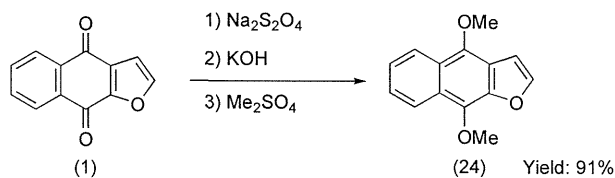


Chart 24

第2節 4,9-Dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan の親電子置換反応

続いて(24)の各種親電子置換反応について検討した。まず、(24)の Vilsmeier-Haack 反応を種々の条件下行ったが、いずれの場合も原料回収に終わった。Vilsmeier-Haack 反応は非常に弱い親電子置換反応であるので、次に(24)の Friedel-Crafts アシル化反応についても検討した。(24)をルイス酸(三フッ化ホウ素および四塩化スズ)の存在下、アセチルクロライドと反応させると複雑な混合物を生じ単一の化合物を単離することは出来なかった。次に、(24)を塩化アルミニウムの存在下、アセチルクロライドと反応させると mp 198-199° の化合物(25)が単離された(Chart 25)。この化合物は、PMR スペクトルにおいて、 δ 8.86、 δ 8.25 及び δ 8.01 にベンゼン環のシグナルが3種類、また δ 7.79 にはフラン環のシグナルが、 δ 4.31 と δ 4.27 にはメキシル基のシグナル、さらに δ 2.71 と δ 2.65 にはアセチル基のシグナルが2種類観察された。IR スペクトルにおいては 1675cm^{-1} にアセチル基の吸収が、MS スペクトルにおいては 312 (M⁺) が観察された。これらのデータは、(25)が2種類のアセチル基を有していることを示している。一つのアセチル基は(24)の2位であることは明らかであるが、もう一つのアセチル基がベンゼン環上のどこに導入されたかは、これらの結果のみからは決定することは出来なかった。そこで(25)の核オーバーハウザー効果(NOE)を測定しアセチル基の位置を決定した。すなわち、フラン環上の3位のプロトン δ 7.79 と δ 4.31 のメキシル基のシグナルとの間に NOE(8.4%)が観察されたことより、4位のメキシル基のシグナルは δ 4.31 と決定した。続いて4位のメキシル基とベンゼン環上のプロトン δ 8.86 との間にも NOE(3.3%)が観察された。そこで5位のプロトンのシグナルは δ 8.86

と決定した。次に δ 8.86 のプロトンは他の芳香族のプロトンとの間にまったく NOE は観察されず、 δ 2.71 のアセチル基との間に NOE(10.7%)が観察された。以上の結果より(25)の構造を 2,6-diacetyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan と決定した。元素分析の結果もこの構造と一致した。そこで(1)の2位アセチル体のみを得る目的で(24)とアセチル化剤を1:1の割合で反応させたが単一の化合物を得ることが出来なかった。さらに、(24)と無水酢酸との反応も同様に行ったが複雑な混合物が得られたのみであった。

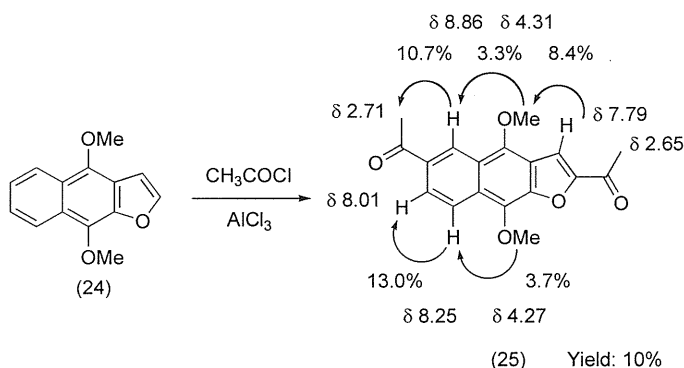


Chart 25

第3節 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成反応

先に ethyl 5-trimethylsilyl-2-furancarboxylate はアセトニトリル中、ハロゲン化剤で容易に ethyl 5-halo-2-furancarboxylate を与えることが報告されている[49b]。したがって、母核化合物(1)の 2-trimethylsilyl 置換化合物が得られれば間接的ではあるが、(1)の親電子置換が達成できるのではないかと考えられる。まず、(24)をブチルリチウムでリチオ化後、クロロトリメチルシランを加えるとほぼ定量的に 4,9-dimethoxy-2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan (26)が得られた(Chart 26)。続いて(26)から 2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (27)への酸化を検討した。はじめに(26)のエーテル結合を開裂すると生じたジヒドロキシ体は容易に自動酸化されて(27)になるのではないかと考え、エーテル結合の開裂を検討した。まず、(26)と臭化水素酸[50]、ヨウ化水素酸[51]との反応を行ったがこの場合は複雑な混合物を得たのみであった。

次に、ヨードトリメチルシラン[52]と(26)との反応を行うとトリメチルシリル基が脱離した母核化合物(1)が 30%の収率で得られた。これは、(26)とヨードトリメチルシランとの反応においては、プロトデシリレーションとエーテル結合の開裂が起こり、その結果(1)が得られたと考えられる。続いて、(26)と三臭化ホウ素[53]との反応で 11%と低収率ではあるが目的とした(27)を得ることができた。(27)は、PMR スペクトルにおいて δ 8.08 と δ 7.62 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 7.17 にはフラン環のシグナルが1重線で、さらに δ 0.38 にはトリメチルシリル基のシグナルが1重線で観察された。また、IR スペクトルにおいて 1680cm^{-1} にカルボニル基、 845cm^{-1} にトリメチルシリル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 270 (M^+)が観察された。さらに元素分析の結果もこの構造に一致した。しかしながら、収率が低かったのでさらに(27)の合成について検討した。一般にヒドロキノンジアルキルエーテル類のキノン類への酸化には硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)[54]がよく用いられている。そこで(26)の CAN 酸化を行ったところ(27)は(26)から 82% と収率良く得られた(Chart 26)。

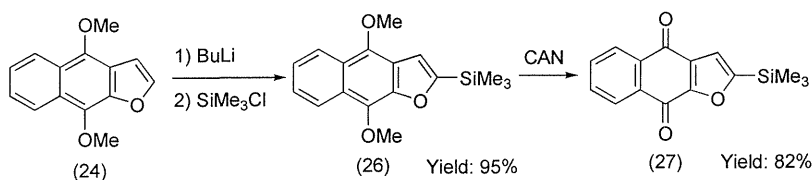


Chart 26

第4節 2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の別途合成反応

以上の結果より、(24)の2位リチオ体は親電子試薬と反応して2位置換ナフトフランキノンを与えることが期待されるので(19)の別途合成を検討した。すなわち、(24)をブチルリチウムで処理し、ジメチルアセトアミドを加えると 2-acetyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (28)が 50%の収率で得られた。続いて、(28)を CAN 酸化することより(19)が 79%の収率で得られた(Chart 27)。

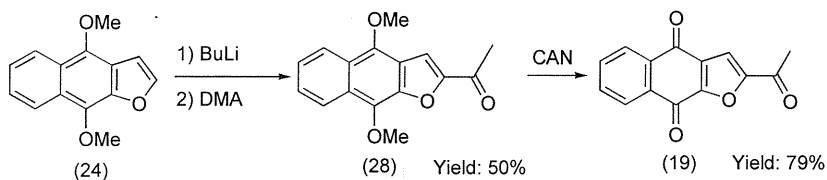


Chart 27

第5節 2-Formylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成反応

(1)の2位にホルミル基を導入した 2-formylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (29)は(1)の各種2位置換誘導体合成の中間体として興味ある化合物である。そこで文献を調べたところ、(29)は School と Zinke[30]が 2-methoxalynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione から 2-carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の合成の際の中間体と考えている化合物であった。しかしながら、彼らは(29)を単離しておらず、また、彼らが報告した化合物の母核構造は、後に Hooker と Steyermark[31]により naphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione と訂正されている。このことより School と Zinke が中間体と考えている(29)の構造も疑わしい。したがって、著者は前記(19)の合成と同様に(24)をリチオ化後、ジメチルホルムアミドで処理すると 2-formyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (30)を 63%の収率で与え、さらに(30)の CAN 酸化を行うと(29)が 57%の収率で得られた (Chart 28)。(29)は、PMR スペクトルにおいて δ 9.78 にホルミル基のシグナルが、 δ 8.10 と δ 7.22 にベンゼン環のシグナルが多重線で、また δ 7.53 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。IR スペクトルにおいて 1685cm^{-1} にホルミル基とカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて $226(\text{M}^+)$ が観察された。さらに元素分析の結果もこの構造と一致した。

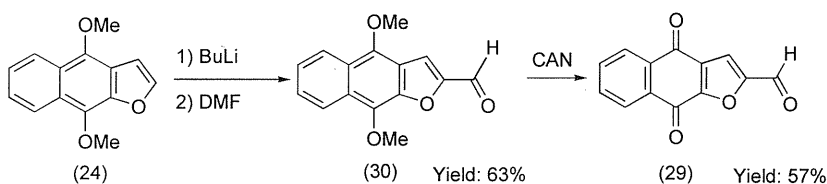


Chart 28

以上結果をまとめると、(24)より(1)の2位における親電子置換反応の基質として興味のある 2-trimethylsilyl 体(27)および各種2位置換誘導体合成の中間体となり得る 2-formyl 体(29)が得られた。しかしながら、(24)の Friedel-Crafts 条件下のアセチル化反応では、ベンゼン環上にもアセチル基が導入され2位のみアセチル化された化合物を得ることはできなかった。

第6章 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の親電子置換反応

前章で述べたように 2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (27)は 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (24)を経由して非常に収率良く得られることがわかった。一方、電子吸引性基を有するシリルフラン類の各種置換反応に対してトリメチルシリル基は脱離基として有用であることが報告されている[49]。例えば、3,4-bis(methoxycarbonyl)-2-trimethylsilylfuran[49a]及び ethyl 5-trimethylsilyl-2-furancarboxylate[49b]のトリメチルシリル基は容易にハロデシリル化し対応するハロフラン類を与える。そこで(27)はカルボニル基を2ヶフラン環に有しているため、(27)のトリメチルシリル基の反応性に興味を持ち、またこの方法により2位置換ハロゲン体が得られればそれと各種求核試薬との反応により種々の(1)の置換体の合成が可能になる。そこで、(27)と各種親電子試薬との反応を検討した。

第1節 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione のハロデシリル化反応

まずはじめに、(27)のハロデシリル化反応を行った。(27)と一塩化ヨウ素をモル比1:1でアセトニトリル中、室温で 24 時間反応させたところ、ガスクロマトグラフィー質量分析より(27)と 2-iodonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (31)の 3:1 の混合物が得られた。この混合物の再結晶法及びカラムクロマトグラフィー法による分離を試みたが、その分離を行うことはできなかった。そこで、(27)と一塩化ヨウ素をモル比 1:5 に増加して反応させると 18 時間後に(27)は消失して(31)は 82%の収率で得られた。(31)は、PMR スペクトルにおいて δ 8.07 と δ 7.67 にベンゼン環のシグナルが多重線で、 δ 7.05 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。IR スペクトルにおいて 1685 及び 1665cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 324 (M^+) を示した。さらに元素分析の結果もこの構造と一致した。従って、以下(27)とハロゲン化剤

のモル比を 1:5 で反応を行った。(27)と臭素との反応は室温 30 分の反応で、(27)が消失して 2-bromonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (32)が 93% と非常に収率良く得られた(Chart 29)。また、(27)と塩化スルフリルとの反応は、室温 1.5 時間で 2-chloronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (33) を 83%の収率で与えた(Chart 29)。そこで、トリメチルシリル基の効果を確かめる目的で、(27) と先の反応で反応時間の非常に短かった臭素をモル比 1:5 でアセトニトリル中、naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)と室温 24 時間攪拌したが、まったく(32)は得られず(1)を回収したのみであった。この結果より(27)のトリメチルシリル基は、2位のハロゲン化反応には必須であることが明らかとなった。今まで、2位ハロナフトフランキノン類の合成に関しては Scholl と Zinke[30]の報告しかなく、彼らは、(1)を二硫化炭素中、過剰の臭素で処理すると 2,3-dibromo-2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione を与え、これを酢酸中加熱すると (32)と 3-bromonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の混合物が得られると報告している。彼らは、その混合物の分離を試み mp 167-168° の化合物を得ているがそれが 2-bromo 体であるか 3-bromo 体であるかについては特定できていない。しかしながら後に、Hooker と Steyermark[31]により Scholl と Zinke の得た母核は(1)でなく、naphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione であったと訂正の報告がなされている。さらに、Brassand[55]の合成した 1,2-キノンと著者の合成した 1,4-キノンの融点及び結晶の色の比較からも Scholl と Zinke の母核は 1,2-キノンであったと考えられる。従って、この方法は3種類のハロゲン誘導体を(27)から簡便にかつ収率良く合成できる非常に優れた方法であると思われる。

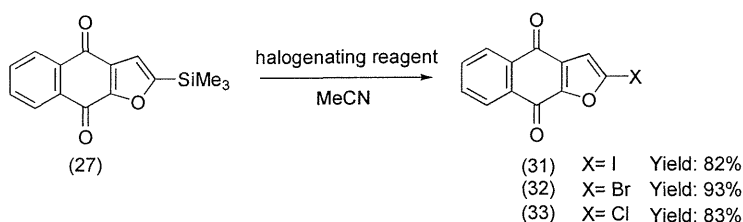


Chart 29

次に、母核(1)とトリメチルシリル体(27)の反応性の違いについて若干の考察を行った。一般に、ケイ素-アール基の切断は親電子芳香族置換反応の一つのタイプであり、脱シリル化は σ 錯体を経て進行すると考えられている[56]。しかしながら、著者は確かな証拠がないけれども、このハロデシリル化反応は4員環遷移状態を経て進行しているのではないかと考えている(Fig. 3)。この理由として σ 錯体はトリメチルシリル基の β -カチオン安定化効果により安定化されるが、4位及び9位のカルボニル基の電子吸引性により、それ以上に不安定化されることも考えられる(Fig. 4)。また、Webster ら[57]は 2-trimethylsilylpyridine のプロトデシリル化は水またはアルコールで容易に進行すると報告している。彼らは、反応機構として水素結合により安定化された4員環遷移状態を提案している。さらに彼らは、これと同様な条件下、3-trimethylsilylpyridine 及び 4-trimethylsilylpyridine は反応しないことも報告している。そこで著者は4員環遷移状態を経て (27)から2位ハロナフトフランキノン類が得られたのではないかと考えている。

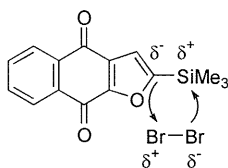


Fig. 3

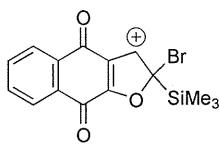


Fig. 4

第2節 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione のニトロデシリル化反応

次に、(27)のニトロデシリル化反応について検討した。今まで 2-nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (12)は母核(1)のニトロ化において 20%と低収率でしか得られていない。しかしながら(27)を同様な条件下ニトロ化を行うとトリメチルシリル基の効果により(12)は(27)から 77%の収率で得られた(Chart 30)。この反応においてもトリメチルシリル基の脱離基としての有用性が確認できた。

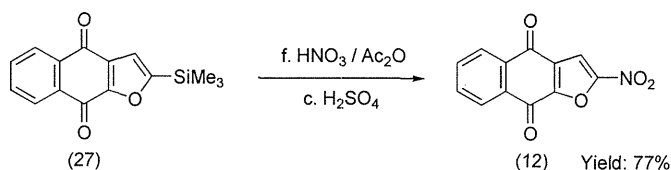


Chart 30

第3節 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*f*]furan-4,9-dione のカルボデシリル化反応

さらに(27)のカルボデシリル化についても検討した。まず、(27)を5当量の塩化アルミニウムの存在下、1,2-ジクロロエタン中でアセチルクロライドと反応させたが(27)を回収したに過ぎなかった。また、同様の条件下(27)とヨウ化エチルとを反応させると、予期しなかった(31)が 25%の収率で得られた(Chart 31)。これは反応中生じたヨウ素による(27)のハロデシリル化反応が起こったためと考えられる。そこでさらに、(27)と臭化エチルとの反応を行ったが、この時は(27)を回収したに過ぎなかった。以上述べたように(27)のカルボデシリル化反応は進行しなかった。

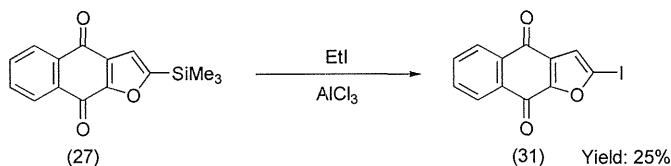


Chart 31

このようにカルボデシリル化反応が進行しない理由として、(27)の4及び9位のカルボニル基に塩化アルミニウムが配位し、カルボニル基の電子吸引力が増大したため置換反応が困難になったことも考えられる。一方アリアルシラン類は有機金属試薬として作用することも知られている。すなわち Pinkerton と Thames[58]は 2-trimethylsilylpyridine をベンゾイルクロライド中で加熱すると phenyl 2-pyridyl ketone を与えることを報告している。この反応は、ルイス酸触媒を必要とせず、炭素-ケイ素結合の分極に依存している。そこで(27) とベンゾイルクロライドとの反応を Pinkerton と Thames の方法に従って、行ったがこの場合も原料回収に終わった。

また、電子吸引性基を有する芳香族化合物のトリメチルシリル基の置換の例も知られている。例えば Effenberger と Spiegler[59]は、2-nitrotrimethylsilylbenzene が *t*-ブトキシカリウムの存在下、ベンズアルデヒドと反応して対応するアルコールを与えることを報告している。そこで、この条件下で(27)とベンズアルデヒドとの反応を試みたが複雑な混合物を得たに過ぎなかった。

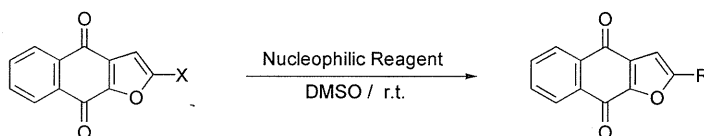
以上の様に(27)の2位トリメチルシリル基の置換反応には限界があることがわかったので、別の方法から2位置換ナフトフランキン類の合成を計画した。

第7章 2位ハロゲン体および2位ニトロ体の求核置換反応

前節で述べたように 2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (27)のトリメチルシリル基の置換反応には限界のあることがわかった。一方、電子吸引性基を有するニトロフラン類は各種求核試薬と反応し、求核置換生成物を与えることが知られている[60]。そこで、芳香族求核置換反応による2位置換ナフトフランキノンの合成を続いて検討した。すなわち、先に(27)のハロデシリル化反応により得られた 2-halonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類(31-33)及び(27)のニトロデシリル化反応により得られた 2-nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione(12)の求核置換反応を行った。

第1節 酸素求核試薬での求核置換反応

先ず、酸素求核試薬との反応を検討した。2-Chloronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (33)とフェノキシドイオン(2.5eq.)との反応を DMSO(dimethyl sulfoxide)中で行うと、室温わずか 30 分の反応で原料が消失し 2-phenoxy-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (34)が 55%の収率で得られた(Chart 32)。この化合物は、PMR スペクトルにおいて δ 8.02 及び δ 7.62 にベンゼン環のシグナルが多重線で、 δ 7.18 にはフェノキシド基のシグナルがやはり多重線で、 δ 5.80 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。IR スペクトルにおいて 1670cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 290 (M^+)が観察されたことよりその構造は確認された。さらに、元素分析の結果もこの構造と一致した。同様の条件下反応を行ったところ、(32)、(31)及び(12)からもそれぞれ 48%、21%及び 55%の収率で(34)が得られた(Chart 32)。これらの結果より母核の2位は脱離基の種類によらず芳香族求核置換反応を受けやすいことが明らかとなった。



Substrates	X	Nucleophilic Reagent	Base	Time	Products	R	Yield (%)
(33)	Cl	PhOH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(34)	OPh	55
(32)	Br	PhOH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(34)	OPh	48
(31)	I	PhOH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(34)	OPh	21
(12)	NO ₂	PhOH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(34)	OPh	55
(33)	Cl	PhSH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(37)	SPh	63
(32)	Br	PhSH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(37)	SPh	58
(31)	I	PhSH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(37)	SPh	63
(12)	NO ₂	PhSH (2.5eq.)	NaH	0.5hr	(37)	SPh	63
(33)	Cl	MeSH (2.5eq.)	NaH	5min	(38)	SMe	62
(33)	Cl	CH ₂ (COOEt) ₂ (5.0eq.)	NaH	6hr	(39)	CH(COOEt) ₂	28
(32)	Br	CH ₂ (COOEt) ₂ (5.0eq.)	NaH	7hr	(39)	CH(COOEt) ₂	36
(31)	I	CH ₂ (COOEt) ₂ (5.0eq.)	NaH	24hr	(39)	CH(COOEt) ₂	-
(12)	NO ₂	CH ₂ (COOEt) ₂ (5.0eq.)	NaH	0.3hr	(39)	CH(COOEt) ₂	6
(33)	Cl	CH ₂ (COOEt) ₂ (4.0eq.)	K ₂ CO ₃	20hr	(39)	CH(COOEt) ₂	37

Chart 32

続いて、アルコキシド類での求核置換反応も行った。しかしながら、先の反応では比較的収率良く生成物を与えた(33)とメキシドイオンとの反応は、精製不可能な複雑な混合物が得られたに過ぎなかった。そこで、反応性を低下させることを目的として溶媒をメタノールに変え(33)と大過剰のメキシドイオンとの反応を行うと mp 140-141° の黄色針状晶(35)が得られた。この化合物は PMR スペクトルにおいて δ 8.03 と δ 7.67 にベンゼン環のシグナルが多重線で、 δ 3.70 にはメチル基のシグナルが1重線で、さらに δ 3.63 にはメチレン基のシグナルが1重線で観察されたが、フラン環のシグナルは観察されなかった。また、重水を加えることにより δ 7.67 のシグナルには交換可能な水素のシグナルが含まれることも明らかとなった。さらに、IR スペクトルにおいて 3210cm^{-1} にはヒドロキシル基、 1720cm^{-1} にはエステル基、 1685cm^{-1} にはカルボニル基の吸収が観察された。また、MS スペクトルにおいて 246 に分子イオンピーク、215 にメキシル基、187 にカルボメキシル基の消失したピークが観察された。これらの結果より(35)の構造をフラン環が開環した methyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinon-2-acetate と決定した(Chart 33)。さらに、元素分析の結果もこの構造と一致した。すでに Hooker と Steyermark[31]により

naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 類は塩基性条件下においてフラン環が開環することが報告されている。そこで著者はこの求核置換反応で生じた 2-methoxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione が塩基性条件下、フラン環が開環して(35)を与えたのではないかと考え、さらに、(33) と大過剰のエトキシドイオンとの反応もエタノール中に行ったが、この場合も2位置換ナフトフランキノンではなく ethyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinon-2-acetate (36)が得られた(Chart 33)。このように酸素求核試薬との反応において、フェノキシドイオンからは目的とした2位置換ナフトフランキノン類を得ることができたが、(33)と塩基性の強いアルコキシド類との反応においてはフラン環が開環し、(1)の2位アルコキシ体を得ることができなかつた。また、細胞毒性作用を有することが報告されている lapachol [6] も 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone 構造を有しており、(35)および(36)の生理作用に対しても非常に興味を持たれるものと考えられる。

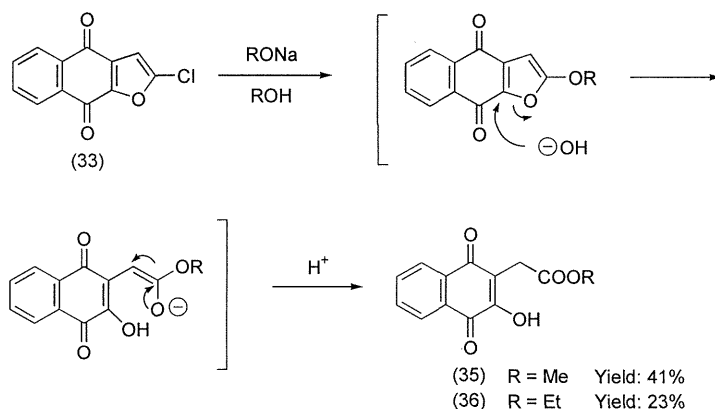


Chart 33

第2節 イオウ求核試薬での求核置換反応

続いて、2 位置換ナフトフランキノン類を得る目的で、塩基性が弱く求核性の強い、イオウ求核試薬との求核置換反応を行った。まず、(33)とベンゼンチオレート(2.5 eq.)との反応を DMSO 中、室温で行うと、わずか 30 分で原料が消失し 2-phenylthionaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (37)が 63%の収率で得られた(Chart 32)。この化合物は、PMR スペクトルにおいて δ 8.03 及び

δ 7.63 にベンゼン環のシグナルが多重線で、δ 7.30 にはチオフェニル基のシグナルがやはり多重線で、δ 6.75 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。IR スペクトルにおいて 1685cm⁻¹ にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 306 (M⁺)が観察されたことよりその構造は確認された。さらに、元素分析の結果もこの構造と一致した。以下、同様の条件下(32)、(31)、(12)はそれぞれ 58%、63%、63%の収率で(37)を与えた(Chart 32)。この反応においては、各脱離基の反応性に差は認められなかった。

次に、アルカンチオレートとの反応では、(33)はメチルメルカプタンナトリウム水溶液(2.5 eq.)と室温、わずか 5 分の反応で 2-methylthionaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (38)を 62%の収率で与えた(Chart 32)。この様に、イオウ求核試薬との反応においても容易に 2 位置換ナフトフランキノン類が得られた。

第3節 炭素求核試薬での求核置換反応

更に、炭素-炭素結合の生成を目的として炭素求核試薬との反応も検討した。カルボアニオンとしてはグリニヤール試薬及びアルキルリチウムなどの有機金属化合物が考えられるが、これらの試薬は(1)のカルボニル基とも作用することが考えられる。そこで安定なエノレートアニオンを生成するマロン酸ジエチルのナトリウム塩と(33)との反応を行った。マロン酸ジエチルを水素化ナトリウムでナトリウム塩として、(33)と DMSO 中で室温 6 時間処理すると 28%と低収率ながら diethyl 2-(naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion-2-yl)malonate (39)が得られた(Chart 32)。この化合物は、PMR スペクトルにおいてδ 8.03 及びδ 7.63 にベンゼン環のシグナルが多重線で、δ 6.98 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。更に、δ 4.78 にはメチン基、δ 4.27 と δ 1.30 にはエチル基のシグナルが観察された。IR スペクトルにおいて 1755 cm⁻¹と 1730 cm⁻¹ にエステル基の吸収、1685cm⁻¹ にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて

356 (M⁺)が観察されたことよりこの構造は確認された。さらに、元素分析の結果もこの構造と一致した。以下同様の条件下、(32)は 36%、(12)は 6%の収率で(39)を与えた。しかしながら、(31)からは、少量の原料を回収したのみで(39)を得ることはできなかった。また、(12)から(39)が低収率でしか得られなかった理由として、ニトロ基の強い電子吸引性のため(12)がより塩基に敏感となり、置換反応より分解反応が優先したためと考えられる。一般に、芳香環上のハロゲン、この置換反応にあずからないが、(12)、(32)、(33)から(39)が得られたことは、母核(1)が非常に求核置換反応を受けやすいことを示している。以上述べたように炭素求核試薬での置換は、低収率でしか目的とした化合物を与えなかった。この理由として、母核が塩基性条件下で不安定なため、強い塩基性の水素化ナトリウム作用により分解反応が置換反応に優先したことも考えられる。そこで塩基性の低い炭酸カリウムでマロン酸ジエチルのカリウム塩を合成し(33)の求核置換反応を行うと、反応時間は 20 時間と長くなったが(39)の収率は 37% と若干向上した。

次にアセト酢酸エステルを水素化ナトリウムで処理後、(33)との反応を行ったが、この場合は複雑な混合物を得たに過ぎなかった。そこでアセト酢酸エステルを炭酸カリウムで処理後、(33)との反応を行うと mp 120-121° の黄色針状晶(40)が得られた。この化合物は PMR スペクトルにおいて δ 13.60 に交換可能な水素のシグナルが、 δ 8.10 及び δ 7.67 にベンゼン環のシグナルが多重線で、 δ 6.73 にはフラン環のシグナルが1重線で観察された。更に、 δ 2.13 にはメチル基、 δ 4.23 と δ 1.27 にはエチル基のシグナルが観察された。IR スペクトルにおいて 2990 cm^{-1} にヒドロキシル基の吸収、1670 cm^{-1} にエステル基とカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて 326 (M⁺)が観察されたことよりその構造は、目的とした ethyl 2-(naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion-2-yl)-3-oxobutanoate ではなく、この化合物がケト-エノール互変異性した ethyl 3-hydroxy-2-(naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion-2-yl)-2-butenate と決定した(Scheme 34)。(40)は分子内水素結合で安定化されるため、エノール構造で存在していると考

えられる。更に、この化合物は熱に不安定のため高分解能質量分析でその組成を確認した。このように、炭素求核試薬での求核置換反応も 2 位置換ナフトフランキン類の合成に収率は低いながら有用であることがわかった。

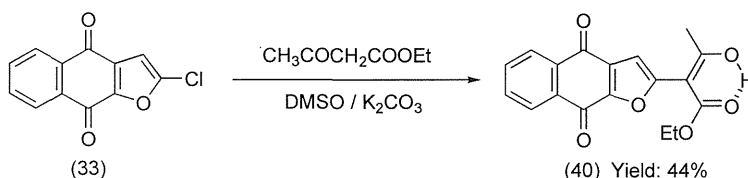


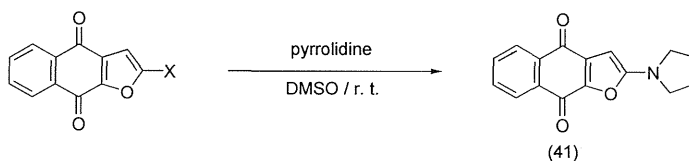
Chart 34

第4節 窒素求核試薬での求核置換反応

1) 環状窒素求核試薬での求核置換反応

まず、先に合成した2位ハロゲン体及び2位ニトロ体のいずれの2位置換基が、窒素求核試薬との反応で脱離基として優れているかを確認する目的で、アミンとして環状2級アミン(ピロリジン)を用いてこれら4種類の化合物の反応性を検討した。Chart 35 に示すように、2.5 当量のピロリジンと(33)を DMSO 中、室温で1時間反応させると 2-(1-pyrrolidinyl)naphtho[2,3-f]furan-4,9-dione (41)は 64%の収率で得られた。化合物(41)は mp 231-233° の紫色針状晶で、MS スペクトルにおいて 267(M⁺)を示した。また、各種機器データおよび元素分析の結果よりその構造は確認された。次に、(32)とピロリジンとの反応を同様の条件で行うと、室温 2.5 時間の反応で(41)が 63%の収率で得られた。この結果より窒素求核試薬に対してクロル基の方が、若干ブロム基に比べて脱離能が優れていることが判った。また、ヨード体(31)の場合には、同様の条件下では反応が進行しにくく、より過剰のアミンと長時間の反応時間を要した。一方、(12)と 2.5 当量のピロリジンとの室温 0.5 時間の反応は精製できない複雑な混合物を与えたに過ぎなかった。これはニトロ基を有するフラン環は塩基性条件下、不安定なため置換反応よりもフラン環の分解反応が優先したためと考えられる。以上の結果より窒素求核試薬との反応において

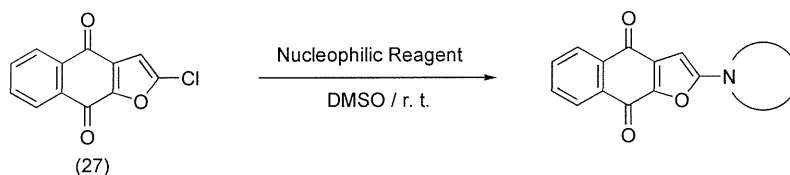
は脱離基としてクロル基が若干優れていることが判ったので、以下、アミン類との求核置換反応の基質として(33)を用いることとし、反応溶媒としては DMSO を使い、室温で反応を行った。



Compound	X	Pyrrolidine (eq.)	Time (hr)	Yield (%)
(33)	Cl	2.5	1	64
(32)	Br	2.5	2.5	63
(31)	I	5	20	59
(12)	NO ₂	2.5	0.5	-

Chart 35

その結果、Chart 36 に示すように対応する2位置換アミン類が得られた。この際、2-methylpiperidine は2位メチル基の立体障害のため、大過剰のアミンを必要とし、さらに、反応時間も長かった。また、4-methylpiperazine、4-ethylpiperazine、4-(2-hydroxyethyl)piperazine、3-pyrroline、hexamethyleneimine および heptamethyleneimine の場合には、若干反応性が低く、長時間を要した。



Nucleophilic Reagent	Equivalent (eq.)	Time (hr)	Product	Substituent group	Yield (%)
piperidine	2.5(eq.)	1	(42)	2-piperidino	65
2-methylpiperidine	20.0(eq.)	20	(43)	2-(2-methylpiperidino)	55
3-methylpiperidine	2.5(eq.)	2	(44)	2-(3-methylpiperidino)	41
4-methylpiperidine	2.5(eq.)	2	(45)	2-(4-methylpiperidino)	75
morpholine	7.5(eq.)	2	(46)	2-morpholino	71
4-methylpiperazine	2.5(eq.)	7	(47)	2-(4-methyl-1-piperazinyl)	55
4-ethylpiperazine	2.5(eq.)	7	(48)	2-(4-ethyl-1-piperazinyl)	65
4-(2-hydroxyethyl)piperazine	2.5(eq.)	7	(49)	2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]	75
3-pyrroline	2.5(eq.)	6	(50)	2-(3-pyrrolin-1-yl)	65
hexamethyleneimine	2.5(eq.)	4	(51)	2-(perhydroxazepin-1-yl)	79
heptamethyleneimine	2.5(eq.)	6	(52)	2-(perhydroxazocin-1-yl)	78

Chart 36

次に、アゾール類との反応の1つとして、イミダゾールとの反応を行った。すなわち、イミダゾールに炭酸カリウムを加えカリウム塩とした後、室温で(33)と 24 時間 DMSO 中、攪拌したが原料を回収したに過ぎなかった。そこでさらに、80° で1時間攪拌すると、mp 240-241° の黄色針状晶が得られた。本化合物は、2-(1-imidazolyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (53)であることが各種機器データおよび元素分析により確認された。以上のように、(33)はアゾール類のカリウム塩との反応によっても 2 位置換ナフトフランキノン類を与えた(Chart 37)。

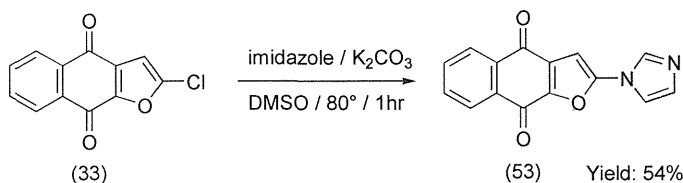


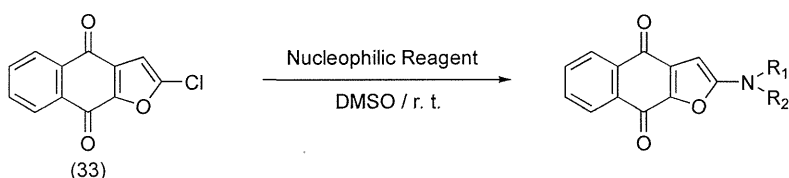
Chart 37

2) 鎖状窒素求核試薬での求核置換反応

続いて、脂肪族第2級アミンであるジメチルアミンとの反応を前記と同様に行ったが、反応はほとんど進行しなかった。そこで、大過剰の 50%ジメチルアミン水溶液と(33)を室温、0.5 時間反応させた結果、2-dimethylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (54)が 67%の収率で得られた(Chart 38)。さらに他の種類の鎖状2級アミンと(33)との反応を行い、2-diethylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (55)は(33)を大過剰のジエチルアミンで室温4時間処理することより 83%の収率で、また 2-dipropylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (56)は(33)をジプロピルアミンで室温8時間処理することにより 75%の収率で得られた。さらに、(33)とジイソプロピルアミンとの反応を行ったが、この場合は原料を回収したに過ぎなかった。これらの結果は、メチル基、エチル基、プロピル基と置換基が高くなるにつれて反応時間が長くなり、この反応においては立体因子が大きく影響していると思われる。

次に大過剰の1級アミンによる(33)の求核置換反応についても検討した(Chart 38)。まず、

(33)を大過剰の 70%エチルアミン水溶液と室温、3.5 時間攪拌すると薄層クロマトグラフィーにおいて原料の消失が見られた。しかし、この反応からは、単離できない複雑な混合物が得られたのみで、目的とした 2-ethylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione を得ることはできなかった。これは、一旦生成した2位アミノ体が互変異性によりイミノ体となり、イミノ体は水溶液中では不安定なため、フラン環が開環して、複雑な反応をしたためと考えられる。そこで、非水条件下、(33)を大過剰のプロピルアミンと室温で処理すると、僅か 0.5 時間で、目的とした 2-propylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (57)が 48%の収率で得られた。そこで、さらに他の1級アミン類と(33)との求核置換反応を行った。イソプロピルアミンと(33)を室温、4 時間反応させると 2-isopropylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (58)が 24%の収率で得られた。この反応においても、プロピルアミンでの(33)の求核置換反応に比べて反応時間が 8 倍になったことより、立体因子が大きく作用していることが判った。更に 2-butylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (59)は、(33)をブチルアミンと室温1時間処理することにより 26%の収率で得られた。イソブチルアミン及び *sec*-ブチルアミンとの(33)の反応は、同様の条件下、室温5時間の反応においては



Nucleophilic Reagent	Equivalent (eq.)	Time (hr)	Product	R ₁	R ₂	Yield (%)
(Me) ₂ NH (50% in water)	60	0.5	54	Me	Me	67
(Et) ₂ NH	60	4	55	Et	Et	83
(Pr) ₂ NH	60	8	56	Pr	Pr	75
(<i>i</i> -Pr) ₂ NH	60	24	-	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-
EtNH ₂ (70% in water)	60	3.5	-	Et	H	-
PrNH ₂	60	0.5	57	Pr	H	48
<i>i</i> -PrNH ₂	60	4	58	<i>i</i> -Pr	H	24
BuNH ₂	60	1	59	Bu	H	26
<i>i</i> -BuNH ₂	60	5	60	<i>i</i> -Bu	H	49
<i>s</i> -BuNH ₂	60	8	61	<i>s</i> -Bu	H	11
<i>t</i> -BuNH ₂	60	55	-	<i>t</i> -Bu	H	-

Chart 38

2-isobutylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (60)を 49%、室温8時間の反応において 2-*sec*-butylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (61)を 11%の収率で与えた。また(33)の *tert*-ブチルアミンでの求核置換反応も行ったが、この場合は複雑な混合物を得たに過ぎなかった。以上の結果より1級アミンでの求核置換反応は2級アミンでの求核置換反応に比べて収率が低かった。

3) アジ化ナトリウムでの求核置換反応

更に、アジ化ナトリウムでの求核置換反応についても行った。5 当量のアジ化ナトリウム水溶液を DMSO 中、(33)と室温7時間反応させると、2-azidonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (62)が 42%の収率で得られた。しかし、この化合物は、アジド基を有しているため熱に対して非常に敏感であり、そのためこの組成は高分解能質量分析より確認された。

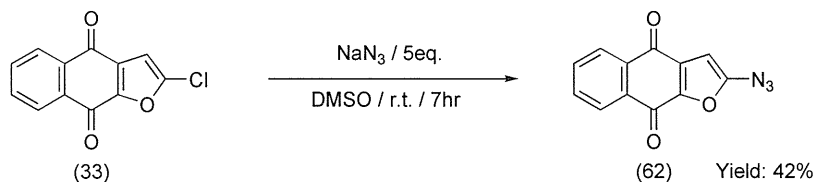


Chart 39

4) エナミンでの求核置換反応

今までに、活性の高い芳香族ハロゲン化合物はエナミン類と反応し、炭素-アール化合物を与えることが報告されている[61]。そこで(33)と大過剰の 1-モルホリノ-1-シクロヘキセンとの反応をアルゴン気流下、アセトニトリル中で室温 24 時間反応させたが原料は、ほとんど消失しなかった。そこで、(33)をこのモル比で 20 時間還流させると mp 241-242° の紫色針状晶が得られた。この化合物は先に(33)とモルホリンとの反応で得られた化合物と融点(mp 242-243°)及び各種機器データが一致したことよりその構造を 2-モルホリノ体 (46)と確認した。

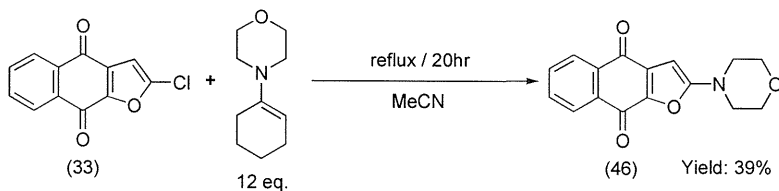


Chart 40

以上結果をまとめると、(12)、(31)、(32)、(33)は酸素求核試薬、イオウ求核試薬、炭素求核試薬および窒素求核試薬と容易に 2 位で反応することがわかった。しかしながら母核化合物(1)は塩基性条件下で不安定なため、(33)とアルコキシド類との反応においてはフラン環の開環した(35)及び(36)が得られた。これらの反応は、ほとんど室温で生成物を与えており、これら化合物は求核置換反応に対して高い反応性を示した。また、窒素求核試薬との置換反応においては、求核体の立体因子が大きく影響することも判った。以上の結果より、2-ハロゲン体及び 2-ニトロ体の求核置換反応は、2位置換ナフトキノン類を合成するための、有用な方法である。

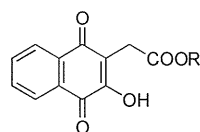
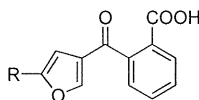
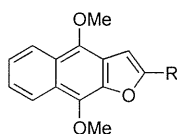
第8章 細胞毒性を指標とした構造活性相関

本研究で合成された2位置換ナフトフランキノン類、三環構造を有しない 2-(3-furanoyl)benzoic acid 類、キノン構造を有しない 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 類およびフラン環を有しない 1,4-naphthoquinone 類について KB cell culture 法を用いて、その細胞毒性作用を試験した。

第1節 細胞毒性作用について

以上合成された化合物の細胞毒性試験を NIH プロトコール[62]に従って行い、その結果を Table 3-5 に示した。先ずナフトフランキノン構造を有していない近縁化合物である 2-(3-furanoyl)benzoic acid 類(3 及び 20)および 1,4-naphthoquinone 類(35 及び 36)は細胞毒性作用を示さなかった。4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan(24) は活性を示さなかったが、(28)は弱い活性を示した(Table 3)。

Table 3.



Compd	R	ED ₅₀ , μg / ml
24	H	>10
28	COMe	6.4

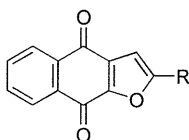
Compd	R	ED ₅₀ , μg / ml
3	H	>10
20	COMe	>10


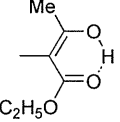
Compd	R	ED ₅₀ , μg / ml
35	Me	>10
36	Et	>10

置換基を有しない母核化合物(1)の ED₅₀ 値は 0.6 μg/ ml と強い活性を示した。2位トリメチルシリル体(29)の ED₅₀ 値は 3.7 μg/ ml と中程度であった。次に2位ハロゲン誘導体(31-33)はいずれも ED₅₀ 値が 1.0 μg/ ml 以下と強い細胞毒性作用を有しており、その活性の強さはヨード

体(31)、ブロム体(32)、クロル体(33)の順に強くなった。また、2位にエーテル結合を有する2位フェノキシ体(34)の ED₅₀ 値は 2.2 μg/ ml と中程度であった。2位にチオエーテル結合を有するフェニルチオ体(37)およびメチルチオ体(38)も活性を示したが、(38)は(37)に比べ3倍ぐらい強い活性を示した。2位に炭素結合を有する化合物(23, 29, 39 及び 40)も細胞毒性作用を示したが、この中でも特に2位にホルミル基を有する化合物(29)の ED₅₀ 値は 0.09 μg/ ml と強く、今回試験した中で一番強い活性を示した。また、(19)のアセチル基をケタールで保護した(23)の ED₅₀ 値も 0.4 μg/ ml と強い活性を示した(Table 4)。

Table 4.

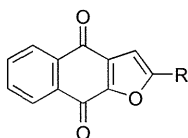


Compd	R	ED ₅₀ , μg / ml	Compd	R	ED ₅₀ , μg / ml
1	H	0.6	19	COMe	1.0 ⁶⁾
27	SiMe ₃	3.7	23		0.4
31	I	0.7	29	CHO	0.09
32	Br	0.6	39	CH(COOEt) ₂	3.7
33	Cl	0.5	40		3.7
34	OPh	2.2			
37	SPh	2.5			
38	SMe	0.8			

最後に2位に窒素を有する化合物についての試験を行った。2位ニトロ体(12)の ED₅₀ 値は 0.2 μg/ ml とその作用は強力であり、2位アジド体(62)の ED₅₀ 値は 1.0 μg/ ml であった。2位に脂肪族アミノ残基を有する化合物(54-55 及び 57-61)は細胞毒性作用を示したが、(56)はその作用を示さなかった。また、2位に環状アミノ残基を有する(41-43, 45-49 および 51)は細胞毒

性作用を示したが、(44)、(50)および(52)はその作用を示さなかった。さらに、2位にイミダゾール環を有する(53)の ED₅₀ 値は 0.2 μg/ml と環状アミノ残基を有する化合物の中では特に強かった(Table 5)。

Table 5.



Compd	R	ED ₅₀ , μg/ml	Compd	R	ED ₅₀ , μg/ml	Compd	R	ED ₅₀ , μg/ml
12	NO ₂	0.2	41		1.4	46		0.7
62	N ₃	1.0	50		>10	47		1.1
57	NHPr	0.6	42		1.8	48		1.6
58	NH <i>i</i> -Pr	1.1	43		1.7	49		0.6
59	NHBu	0.7	44		>10	51		6.7
60	NH <i>i</i> -Bu	0.8	45		4.3	52		>10
61	NHsec-Bu	1.6				53		0.2
54	NMe ₂	1.0						
55	NEt ₂	3.9						
56	NPr ₂	>10						

第2節 構造と細胞毒性について

この試験の結果、ナフトフランキノン構造を有しない化合物は細胞毒性作用を有していないか、又は有していてもごく弱い活性であった。一方、この母核化合物(1)自体も細胞毒性作用を示し、さらに2位置換誘導体のほとんどの化合物が細胞毒性作用を示した。これらの結果よりこの母核の存在が細胞毒性作用の発現に必須条件と考えられる。また、興味深いことに2位の置換基の種類によりその作用に大きな違いがみられた。

2位の置換基は、天然物(19)のような電子吸引性基又はアミン類のような電子供与基に関わら

ず細胞毒性作用を示した。このことより、2位置換基の誘起効果および共鳴効果は細胞毒性作用にあまり影響を与えていないことが考えられる。2位のフェノキシ置換体(34)およびフェニールチオ置換体(37)の ED_{50} 値はほとんど変わらなかったが、2位がメチルチオ基に変わった(38)ではその作用は3倍ぐらい強くなった。このことより、2位の置換基の立体的な大きさが何らかの影響を与えるのではないかと考えられる。2位ハロゲン誘導体においても立体的に小さいクロル基の効果が一番強く、また、2位に炭素結合を有する誘導体においても立体的に小さいホルミル基の細胞毒性作用が最も強かった。一方、立体的に大きな置換基を有する(39)と(40)は強い活性を示さなかった。また、これら誘導体の中で(23)の作用が強い理由として、ケタール上の酸素原子が DNA と結合することによる細胞毒性作用の増強が考えられる。さらに、2位に脂肪族第1級アミノ残基を有する誘導体は脂肪族第2級アミノ残基を有する誘導体に比べて細胞毒性作用は強かった。また脂肪族第1級アミノ残基を有する誘導体の中でも立体的に小さい置換基の方がその作用は強力であった。脂肪族第2級アミノ残基を有する誘導体の ED_{50} 値も同様のデータを示した。これらの結果からも、2位の置換基の立体的な大きさが細胞毒性作用に何らかの影響を与えているのではないかと云うことが示唆された。これらの傾向と同様に2位が環状アミノ残基を有する誘導体は脂肪族第1級アミノ残基を有する誘導体に比べてその作用は弱かった。しかしながらこの誘導体の中でもアミノ残基上に酸素原子を有する化合物(46)と(49)は脂肪族アミノ残基を有する誘導体と同様の作用を示した。この2つの化合物は共に2位置換基上に酸素原子を有しており、(23)の場合と同様に、酸素原子が DNA と結合をすることにより、細胞毒性作用が強くなったのではないかと考えられる。また、以上述べたように2位置換誘導体の中から母核化合物(1)よりも細胞毒性作用が強い化合物が見いだされたことより、2位に何らかの置換基が存在するとその作用を強めることも考えられる。逆に大きな置換基はその作用を弱めた。一方、Chang と Chen [63]はアントラキノン骨格を有する morindaparvin-A の抗悪性

腫瘍作用の作用機序として、この化合物の DNA へのインターカレーションを示唆している。これらの結果より2位置換ナフトフランキノン類の作用機序として DNA へのインターカレーションが細胞毒性作用発現のためには必要と考えられる。この仮説と同様に著者の合成した化合物の中、2位の置換基として適当な大きさの置換基を有する化合物に強い細胞毒性作用が見られた。

さらに、Chang ら[64]により、スーパーオキシドジムスターゼの存在下、アントラキノン系制ガン剤の DNA 鎖切断反応が著しく阻害されることも報告されている。彼らはこの切断反応の活性種としてキノンの酸化作用によるヒドロキシラジカルの生成を示唆している。また、キノン部が還元された 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 類はほとんど細胞毒性作用を示さなかったことより2位置換ナフトフランキノン類の作用機序としてフリーラジカルの発生も考えられる。

以上結果をまとめると、これら化合物の細胞毒性作用のメカニズムとして DNA へのインターカレーションによるフレームシフト及び DNA にインターカレーションした部位でのフリーラジカル発生による DNA 鎖の切断が推定された。このようなナフトフランキノン類の細胞毒性作用はこの2つの作用に基づくものと考えられ、以上本論文で得られた結果から、今後さらに優れた細胞毒性作用を有する naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 誘導体合成の基礎となる知見が得られた。

第9章 結論

- 1) 3-Lithiofuran と環状酸無水物との反応は有用な3位置換フランケトカルボン酸類の合成ルートとなることがわかった。またこの反応から得られた 2-(3-furanoyl)benzoic acid から、1工程で興味深い生理作用有する化合物の母核である naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione を合成するルートを確立することができた。
- 2) Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione は反応性に乏しく、その親電子置換反応においてニトロ化のみ目的とした化合物を与えた。また、2位のリチオ化反応は進行しなかった。
- 3) 4-*endo*-5-*exo*-Dibromo-3-methyl-3,6-*endo*-oxyperhydrophthalic anhydride からは 3-bromo-2-methylfuran のみが、また 4-*exo*-5-*endo*-dibromo-3-methyl-3,6-*endo*-oxyperhydrophthalic anhydride からは 4-bromo-2-methylfuran のみが得られることが明らかとなった。
- 4) 細胞毒性作用を有する天然由来の 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione は 2-(2-acetyl-4-furanoyl)benzoic acid の環化反応から合成することができた。
- 5) 4,9-Dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan を中間体とする新しい2位置換ナフトフランキノン類の合成ルートを確立することができた。この結果、2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione、天然物 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 及び 2-formylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione が収率良く得られた。
- 6) 2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione は、容易にハロデシリル化反応およびニトロデシリル化反応を受けやすく対応する 2-クロル体、2-ブロモ体、2-ヨード体および 2-ニトロ体を高収率で与えた。
- 7) Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の 2-クロル体、2-ブロモ体、2-ヨード体および 2-ニトロ体は、求核置換反応を非常に受けやすく、2-クロル体は、酸素、イオウ、炭素、窒素求核試薬との反応により、それぞれ対応する化合物を与えた。しかしながら、アルコキシド類は塩基性が強

いため2位クロル体との反応においてはフラン環の開環した 1,4-naphthoquinone 類を与えた。

8) 細胞毒性試験の結果、naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 骨格を有しない化合物は殆ど細胞毒性作用を示さなかった。一方、この母核化合物(1)自体でも細胞毒性作用を示し、さらにこの骨格を有するほとんどの化合物も細胞毒性作用を示した。この結果より細胞毒性作用を示すためにはこの母核構造が必須であることが明らかとなった。また、2位の置換基は電子供与性および電子吸引性であるかとは関係なく細胞毒性作用を示した。さらに、2位の置換基として立体的に大きな置換基の存在はその活性を弱めたが、酸素原子のように DNA と結合しやすい官能基が存在するとその活性は強くなった。一方、キノン部が還元された 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 類はほとんど細胞毒性作用を示さなかった。これらの結果よりこれら化合物の細胞毒性作用の作用機序として DNA へのインターカレーションによるフレームシフトおよびインターカレーションした部位でのフリーラジカル発生による DNA 鎖の切断が推定された。

謝辞

本論文を実施するのに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師城西大学薬学部 田中 昭 教授に心からお礼申し上げます。また種々有益な御助言と御教示をいただきました城西大学薬学部 山本 勝美 教授に深く感謝致します。また、実験に際し、種々の御指導、御尽力を頂きました、中山 光治 助手に深謝いたします。

また、薬理試験の御指導、ご協力を頂きました城西大学薬学部 菅谷 愛子 教授、津田 整 助教授、大口 広美 助手に深く感謝致します。

元素分析、PMR スペクトルおよび MS スペクトルの測定を行って下さいました城西大学中央機器センターの皆様には厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、御校閲と御教示を賜りました副査 城西大学 横江 一郎 教授、副査 菊川 靖雄 教授に深く感謝致します。

実験の部

融点(mp)は Yamato MP-21 を用いて測定し、全て未補正。機器スペクトルの測定には次の機種をもちいた: IR スペクトル: JASCO IR 810; MS スペクトル: 日本電子 DX 300; PMR スペクトル: 日本電子 JNM-PMX 60SI および日本電子 JEOL-GX 270FT NMR。なお PMR スペクトルの chemical shift は TMS を内部標準とした δ 値で示し、略号は次のように記載した; s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, F: furan ring, Ph: benzene ring。カラムクロマトには全て SiO₂ (Wako gel C-300) を用いた。細胞毒性試験は、KB 細胞(ヒトの鼻咽腔ガン)を用いて試験し、この細胞は American Type Culture Collection 由来の CCL-17 株を大日本製薬より購入して試験に供した。

第2章の実験

3,3-Bis(3-furyl)phthalide (4)

n-ブチルリチウム (18 ml of 1.68 M-solution in ヘキサン, 30 mmole)へ窒素気流下 -70° で 3-bromofuran (3.6 g, 24 mmole)の THF 溶液 (30 ml)を滴下し、10 分攪拌した。この溶液へ無水フタル酸(3.9 g, 26 mmole)の THF 溶液 (40 ml)を -70° で滴下、滴下後室温で 30 分反応させた。反応後、氷水に注加しエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後溶媒を留去、析出した結晶を石油ベンジンで再結晶し、mp 103° の白色プリズム晶 (4) 0.4 g (12%)を得た。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1765 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.94 (1H, d, Ph), 7.72 (1H, m, Ph), 7.60 (1H, dd, Ph), 7.53 (1H, t, Ph), 7.40 (2H, t, F-5 x 2), 7.35 (2H, t, F-2 x 2), 6.35 (2H, t, F-4 x 2); MS m/z: 266 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₀O₄: C, 72.18; H, 3.79. Found: C, 72.23; H, 3.95.

Inverse addition 法によるケトカルボン酸の一般的合成法

n-ブチルリチウム (54.0 ml of 1.68 M-solution in ヘキサン, 90 mmole) に 3-bromofuran (10.8 g, 73 mmole) の THF 溶液 (90 ml) をアルゴン気流下、 -70° で滴下した。更に、同じ温度で 10 分間攪拌した。酸無水物(80 mmole)を THF(120 ml)に溶解しアルゴン気流下、 -70° に冷却した。この溶液に上で合成した 3-lithiofuran (2) の THF 溶液を、 -70° で 1 時間かけて滴下した。滴下後、室温で反応温度を 0° まで上昇させ、氷水に注加した。この溶液を 10%塩酸で酸性とした後、エーテルで抽出した。エーテル層からケトカルボン酸を 5%重曹水で抽出し、この水層を再び 10%塩酸で酸性とし、続いてエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後エーテルを留去した。残渣を再結晶すると対応する化合物が得られた。

2-(3-Furanoyl)benzoic acid (3)

mp 129° (水)の白色鱗片晶、収率 41%。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3100 (OH), 1715 (COOH), 1645 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 10.19 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.05 (1H, dd, Ph), 7.64 (1H, m, Ph), 7.60 (1H, q, F-2), 7.55 (1H, m, Ph), 7.44 (1H, d, F-5), 7.42 (1H, dd, Ph), 6.81 (1H, d, F-4); MS m/z : 216 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$: C, 66.67; H, 3.73. Found: C, 66.42; H, 3.98.

2-(3-Furanoyl)-4-methylbenzoic acid (5a)および 2-(3-Furanoyl)-5-methylbenzoic acid (5b)

mp $141-144.5^{\circ}$ (ベンゼン-石油ベンジン)の白色針状晶、収率 6%。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1690 (COOH), 1665 (C=O); PMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.03 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 7.90 (1H, d, F-2), 7.80-7.25 (4H, m, Ph and F-5), 6.78 (1H, q, F-3), 2.40 (3H, s,

CH₃); MS m/z 230 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₄: C, 67.82; H, 4.38. Found: C, 68.06; H, 4.40.

2-(3-Furanoyl)-4-methylbenzoic acid (5a)と2-(3-Furanoyl)-5-methylbenzoic acid (5b)の混合物の脱炭酸反応

2-(3-furanoyl)-4-methylbenzoic acid (5a)と2-(3-furanoyl)-5-methylbenzoic acid (5b)の混合物(0.3 g, 1.3 mmole)と銅粉(30 mg)をキノリン(5 ml)に加え、240° で1時間加熱した。反応後、氷水に注加し、10% 塩酸で酸性とした後、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥し、エーテルを留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製すると分子イオンピーク186を示す2種類の液体の混合物80 mg (33%)が得られた。

(±)-2-(3-Furanoyl)cyclohexanecarboxylic acid (6)

mp 149.5-150.5° (メタノール-水)の白色針状晶、収率20%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1705 (COOH), 1665 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 12.07 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.63 (1H, d, F-2), 7.75 (1H, t, F-5), 6.78 (1H, t, F-4), 3.22 (1H, m, CHC=O), 2.64 (1H, m, CHCOOH), 2.23-0.83 (8H, m, CH₂ x 4); MS m/z 222 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85; H, 6.35. Found: C, 64.66; H, 6.31.

4-(3-Furyl)-4-oxobutanoic acid (7)

mp 146-147° (mp 148-150° [36]) (水)の白色鱗片晶、収率25%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1720 (COOH), 1660 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 12.17 (1H, bs, OH, exchangeable

proton), 8.53 (1H, d, F-2), 7.73 (1H, t, F-5), 6.75 (1H, d, F-4), 3.05 (2H, t, COCH_2 , 7 Hz), 2.55 (2H, t, CH_2COOH , 7 Hz); MS m/z 168 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 57.10; H, 4.74.

4-(3-Furyl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid (8)

mp 125-127° (ベンゼン-石油ベンジン)の白色針状晶、収率 26%。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1705 (COOH), 1675 (C=O); PMR (DMSO- d_6): δ 12.27 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.53 (1H, d, F-2), 7.73 (1H, t, F-5), 6.56 (1H, t, F-4), 3.00 (1H, m, CH), 2.97 (2H, d, CH_2 , 5 Hz), 1.15 (3H, d, CH_3 , 6 Hz); MS m/z 168 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 59.34; H, 5.53. Found: C, 59.14; H, 5.51.

4-(3-Furyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9a) および 4-(3-Furyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9b)

mp 85-87° (水)の白色針状晶、収率 23%。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1700 (COOH), 1670 (C=O); MS m/z 196 (M^+).

4-(3-Furyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9a)

PMR (DMSO- d_6): δ 12.02 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.57 (1H, d, F-2), 7.77 (1H, t, F-5), 6.75 (1H, q, F-4), 3.08 (2H, s, CH_2), 1.19 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$).

4-(3-Furyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutanoic acid (9b)

PMR (DMSO- d_6): δ 12.02 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.53 (1H, d, F-2), 7.72 (1H, t, F-5), 6.78 (1H, q, F-4), 2.73 (2H, s, CH_2), 1.29 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$).

5-(3-Furyl)-5-oxopentanoic acid (10)

mp 87-88° (ベンゼン-石油ベンジン)の白色針状晶、収率 25%。IR_νmax (KBr) cm⁻¹: 1700 (COOH), 1690 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 12.03 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.56 (1H, d, F-2), 7.79 (1H, t, F-5), 6.78 (1H, t, F-4), 2.83 (2H, t, COCH₂, 7 Hz), 2.27 (2H, t, CH₂COOH, 7 Hz), 1.79 (2H, m, CH₂); MS m/z 182 (M⁺).

Anal. Calcd for C₉H₁₀O₄: C, 59.34; H, 5.53. Found: C, 59.24; H, 5.61.

(3)とLDAとの反応による Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)の合成

n-ブチルリチウム (92.7 ml of 1.63 M-solution in ヘキサン溶液, 151 mmole)をアルゴン気流下 -10° で、ジイソプロピルアミン (21 ml, 150 mmole, KOH で蒸留してすぐ用いた)に滴下した。15 分後に THF (300 ml)で希釈し、-78° に冷却、これに(3) (16.5 g, 75 mmole)の THF 溶液(300 ml)を滴下し 30 分攪拌した。続いて、0° に反応温度を上昇させ、氷水に注加、10% 塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を 5%重曹水、ついで飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去し、析出した結晶をエタノール-水で再結晶し、mp 220-221° (mp 225-225.5° [32])の淡黄色針状晶 (1) 5.5 g (36%)を得た。IR_νmax (KBr) cm⁻¹: 1685 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.23-8.16 (2H, m, Ph), 7.79-7.72 (2H, m, Ph), 7.77 (1H, m, F-2), 7.00 (1H, m, F-3); MS m/z: 198 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₂H₆O₃: C, 72.73; H, 3.05. Found: C, 72.48; H, 3.10.

Ethyl 2-(3-furanoyl)benzoate (11)

化合物(3) (9 g, 41.7 mmol)を無水エタノール(150 ml)に溶かし、これに濃硫酸(3 g)を加え 8 時間還流した。反応後、過剰のエタノールを留去し、氷水に注加した。この水層をエーテ

ルで抽出し、エーテル層を 5%重曹水、水、飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥した。エーテルを留去し、残渣を減圧蒸留すると、bp 167-169° / 7 mmHg の淡黄色液体 (11) 7.9 g (78%)が得られた。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1725 (COOEt), 1690 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 7.94 (1H, m, Ph), 7.58-7.36 (5H, m, F-2, F-5 and Ph), 6.78 (1H, d, F-4), 4.15 (2H, q, CH_2 , 7 Hz), 1.17 (3H, t, CH_3 , 7 Hz); MS m/z: 244 (M^+), 199 ($\text{M}^+ - \text{OEt}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 68.85; H, 4.95. Found: C, 68.81; H, 5.11.

(11)とLDAとの反応による Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)の合成

n-ブチルリチウム (3.0 ml of 1.66 M-solution in ヘキサン, 5 mmole)を窒素気流下-10°で、ジイソプロピルアミン (0.7 ml, 50 mmole, KOH で蒸留してすぐ用いた)に滴下した。15 分後に THF (20 ml)で希釈し、-78° に冷却、これに(11) (1.2 g, 5 mmole)の THF 溶液(25 ml)を滴下し 30 分攪拌した。続いて 20 分かけて 0° に反応温度を上昇させ、氷水に注加、10% 塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を 5%重曹水、ついで飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥後、溶媒を留去し、析出した結晶をエタノール-水で再結晶し、mp 216-218° (mp 225-225.5° [32])の淡黄色針状晶 (1) 40 mg (4%)を得た。

2-Nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (12)

無水酢酸(1.6 ml)に発煙硝酸($d=1.52$, 0.7 ml)を -5° で滴下し、これに更に濃硫酸(1 滴)を加えた。この溶液に(1) (0.2 g, 1 mmole)を -5° でゆっくり加え -5° ~ -10° で 3 時間攪拌した。攪拌後氷水に注加、重曹で中和しエーテル抽出、エーテル層を飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥した。エーテルを留去し残渣をエタノール-水で再結晶し、mp 226-227° の褐色針状晶 (12) 50 mg (20%)を得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1685, 1675 (C=O), 1550, 1340 (NO_2); PMR

(DMSO- d_6): δ 8.17 (1H, s, F-3), 8.10-7.77 (4H, m, Ph); MS m/z : 243 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{12}H_5NO_5$: C, 59.27; H, 2.07; N, 5.76. Found: C, 59.34; H, 2.36; N, 5.54.

Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)とLDAとの反応

n-ブチルリチウム (0.68 ml of 1.61 *M*-solution in ヘキサン, 1.1 mmole)をジイソプロピルアミン(0.17 ml, 1.2 mmole, KOH で蒸留してすぐ用いた)中へ、 -10° で窒素気流下で激しく攪拌しながら滴下した。15 分後に THF(2 ml)で希釈し、 -15° に冷却した。 -15° で(1) (0.2 g, 1 mmole)の THF 溶液(10 ml)を滴下し、同じ温度で 30 分攪拌した。この溶液から 6 ml を取り出し重水(2 ml)中に注加し、10%塩酸で酸性としてエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、エーテルを留去した。残渣を水で再結晶し、mp 215-218 $^\circ$ の黄色針状晶 (1) 40 mg (回収率 20%)を得た。

残った溶液を更に、 -15° で 2 時間攪拌後、重水(2 ml)を滴下し、10%塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、エーテルを留去した。残渣を水で再結晶し、mp 215-218 $^\circ$ の黄色針状晶 (1) 40 mg (回収率 20%)を得た。

第3章の実験

4-endo-5-exo-Dibromo-3-methyl-3,6-endo-oxyperhydrophthalic anhydride (16b)

Diels-Alder 付加体(15)[43]を酢酸(250 ml)に懸濁させ、20° に冷却した。この溶液に臭素(72 g) の酢酸溶液 (100 ml)を 20-35° で攪拌しながら滴下し、更に 1.5 時間攪拌した。析出した化合物をろ取り、ヘキサンで洗った。この結晶をクロロホルムから再結晶し、mp 171-173° (mp 165-167° [44])の白色針状晶 (16b) 18.7 g (13%)を得た。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1875,1800 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 4.77 (1H, s, 6-position), 4.53 (1H, d, 5-position, 4 Hz), 4.37 (1H, d, 4-position, 4 Hz), 3.88 (1H, d, 1-position, 7 Hz), 3.66 (1H, d, 2-position, 7 Hz), 1.51 (3H, s, CH₃); MS m/z 259 (M⁺-Br).

Anal. Calcd for C₉H₈Br₂O₄: C, 31.80; H, 2.37. Found: C, 31.64; H, 2.50.

4-exo-5-endo-Dibromo-3-methyl-3,6-endo-oxyperhydrophthalic anhydride (16c)

上記の反応で得られた、母液を留去し、得られた結晶をクロロホルムから再結晶すると mp 155-156° の白色板状晶 (16c) 11.5 g (8%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1875,1785 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 4.95 (1H, d, 5-position, 4 Hz), 4.57 (1H, s, 6-position), 4.53 (1H, d, 4-position, 4 Hz), 3.99 (1H, d, 1-position, 7.5 Hz), 3.68 (1H, d, 2-position, 7.5 Hz), 1.55 (3H, s, CH₃); MS m/z 259 (M⁺-Br).

Anal. Calcd for C₉H₈Br₂O₄: C, 31.80; H, 2.37. Found: C, 31.63; H, 2.53.

3-Bromo-2-methylfuran (13b)

化合物(16b) (17 g, 0.05 mole)のキノリン(9 ml)懸濁液をゆっくり 220° に加熱すると、(13b)の粗蒸留物が得られた。この粗蒸留物を亡硝で乾燥後、分留管を用いて再蒸留すると bp

124–127° (沸点は Sivaramakrishnan ら[46]の報告に記載されていない)の無色液体 (13b) 3.1 g (39%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 主なピークなし; PMR (CDCl_3): δ 7.12 (1H, d, F-5, 2 Hz), 6.27 (1H, d, F-4, 2 Hz), 2.33 (3H, s, CH_3); MS m/z 162 ($M^+ + 2$), 160 (M^+).

4-Bromo-2-methylfuran (13a)

化合物(16c) (17 g, 0.05 mole)のキノリン(9 ml)懸濁液をゆっくり 220° に加熱すると、(13a)の粗蒸留物が得られた。この粗蒸留物を亡硝で乾燥後、分留管を用いて再蒸留すると bp 126–129° (bp 132–134° [41a])の無色液体 (13a) 2.4 g (30%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 主なピークなし; PMR (CDCl_3): δ 7.12 (1H, s, F-5), 5.90 (1H, s, F-3), 2.55 (3H, s, CH_3); MS m/z 162 ($M^+ + 2$), 160 (M^+).

第4章実験

2-Acetyl-3-bromofuran (17b)

塩化アルミニウム(8 g, 60 mmole)をメチレンクロライド(20 ml) に懸濁させ、アセチルクロライド (5 g, 64 mmole)のメチレンクロライド溶液 (20 ml) を 0-5° で滴下した。この懸濁液に 3-bromofuran (3 g, 20 mmole)のメチレンクロライド溶液 (40 ml) を 0-5° で滴下し、この温度で更に 15 分間攪拌後、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し、メチレンクロライド層を水、5%重曹水、飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : ヘキサン= 3 : 2)による精製を行い mp 35-36° (mp 43.5-44° [47b])の白色針状晶 (17b) 2.0 g (51%)を得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1660 (COMe); PMR (CDCl_3): δ 7.38 (1H, d, F-5, 2 Hz), 6.52 (1H, d, F-4, 2 Hz), 2.50 (3H, s, CH_3); MS m/z 190 ($\text{M}^+ + 2$), 188 (M^+), 173 ($\text{M}^+ - \text{Me}$).

Ethyl 2-(2-acetyl-4-furanoyl)benzoate (18)

塩化アルミニウム(34.0 g, 255 mmole)をメチレンクロライド(80 ml) に懸濁させ、(11) (6.0 g, 25 mmole)のメチレンクロライド溶液 (80 ml) を 0-5° で滴下し、30 分攪拌した。この懸濁液にアセチルクロライド(20.0 g, 255 mmole)のメチレンクロライド溶液 (80 ml) を 0-5° で滴下し、30 時間還流した。この懸濁液を氷水に注加し、水層をメチレンクロライドで抽出、メチレンクロライド層を 5%重曹水、飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル= 2 : 1)による精製を行なうと mp 220-222° (mp 225-225.5° [32])の黄色針状晶 (1) 30 mg (0.6%)がはじめに流出した。続いて mp 44-45° の黄色針状晶 (18) 4.8 g (69%)が得られた。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1720 (COOEt), 1690 (COMe), 1675 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 7.97 (1H, m, Ph), 7.22 (1H, s, F-5), 7.63-7.25 (3H, m, Ph), 7.41

(1H, s, F-3), 4.19 (2H, q, CH_2CH_3 , 7 Hz), 2.48 (3H, s, CH_3), 1.23 (3H, t, CH_2CH_3 , 7 Hz); MS m/z 286 (M^+), 271 (M^+-Me), 173 (M^+-OEt).

Exact Mass Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 286.0841, Found: 286.0827.

2-(2-Acetyl-4-furanoyl)benzoic acid (20)

(18) (2.0 g, 7 mmole)をジオキサン(40 ml)に溶かし、10% 塩酸(100 ml)を加え 9 時間還流後、氷水に注加し酢酸エチルで抽出した。有機層から酸性成分を 5%重曹水で抽出後、水層を再び 10%塩酸で酸性として、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、酢酸エチルを留去した。残渣をベンゼン-ヘキサンで再結晶し mp 155° の白色針状晶 (20) 1.5 g (83%)を得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1685 (COOH, COMe), 1670 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 7.94 (1H, m, Ph), 7.60 (1H, s, F-5), 7.51-7.15 (3H, m, Ph), 7.33 (1H, s, F-3), 7.17 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 2.45 (3H, s, CH_3); MS m/z 258 (M^+), 243 (M^+-Me).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$: C, 65.12; H, 3.90. Found: C, 64.82; H, 3.99.

2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (19)

n-ブチルリチウム (6.2 ml of 1.63 *M*-solution in ヘキサン, 10 mmole) をジイソプロピルアミン (1.4 ml, 10 mmole, KOH で蒸留してすぐ用いた)中へ、アルゴン気流下 -10° で滴下した。続いて 15 分後に THF (20 ml)で希釈し -78° に冷却した。この溶液に(20) (1.3 g, 5 mmole)の THF 溶液(15 ml)を滴下し、-78° で 30 分攪拌した。これを 20 分かけて 0° まで反応温度を上昇させ、氷水に注加した。水層を 10% 塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を 5%重曹水、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。エーテルを留去し、残渣をエタノール-水で再結晶し、mp 218-219° (mp 220° [6])の黄色針状晶 (19) 0.3 g (25%)を得た。

IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 1690 (C=O), 1675 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 8.15 (2H, m, Ph), 7.73 (2H, m, Ph), 7.50 (1H, s, F-3), 2.63 (3H, s, CH_3); MS m/z 240 (M^+), 225 ($M^+-\text{Me}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4$: C, 70.00; H, 3.36. Found: C, 69.98; H, 3.56.

Ethyl 2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoyl]benzoate (21)

化合物(18) (6.0 g, 21 mmole)をオルトギ酸トリエチル (15 ml)に溶かし、これにエチレングリコール (7.5 ml)、*p*-トルエンスルホン酸 (0.2 g)を加え 165° で 20 時間加熱した。冷後エーテルを加え希釈し、飽和食塩水で洗い、 CaCl_2 で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製すると mp $48-51^\circ$ の黄色針状晶(21) 6.6 g (96%, Rf = 0.26)が得られた。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 1730 (COOEt), 1670 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 7.97 (1H, m, Ph), 7.61-7.30 (3H, m, Ph), 7.50 (1H, s, F-5), 6.73 (1H, s, F-3), 4.18 (2H, q, CH_2 , 7 Hz), 4.00 (4H, s, CH_2CH_2), 1.73 (3H, s, CH_3), 1.20 (3H, t, CH_3 , 7 Hz); MS m/z : 330 (M^+), 315 ($M^+-\text{Me}$).

Exact Mass Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ 330.1103, Found: 330.1130.

2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-furanoylbenzoic acid (22)

化合物(21) (2.0 g, 6.1 mmole)をジオキサン (15 ml)に溶かし、この溶液に 10%水酸化ナトリウム水溶液(24 g)を室温で滴下し、さらに 1 時間攪拌した。攪拌後、氷水に注加し、10%塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、 CaCl_2 で乾燥後、エーテルを留去した。残渣をベンゼン-ヘキサンで再結晶し mp $150-152^\circ$ の白色針状晶 (22) 1.2 g (67%)を得た。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 1685 (COOH), 1665 (C=O); PMR (CDCl_3): δ 8.50 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 7.93 (1H, m, Ph), 7.60-7.22 (3H, m, Ph), 7.38 (1H, s, F-5), 6.63

(1H, s, F-3), 3.95 (4H, s, CH₂CH₂), 1.68 (3H, s, CH₃); MS m/z: 302 (M⁺), 287 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₆: C, 63.58; H, 4.67. Found: C, 63.35; H, 4.80.

2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (23)

n-ブチルリチウム (6.2 ml of 1.63 M-solution in ヘキサン, 10.1 mmole)をジイソプロピルアミン(1.4 ml, 10.0 mmole, KOH で蒸留してすぐ用いた)中へ、アルゴン気流下 -10° で滴下し、15 分後に THF (20 ml)で希釈した。この溶液を -78° に冷却し、(22) (1.5 g, 5.0 mmole) の THF 溶液 (15 ml)と 4 時間攪拌した。反応温度を 0° まで上昇させ、氷水に注加し 10%塩酸で酸性とした後エーテルで抽出した。エーテル層を 5%重曹水、ついで飽和食塩水で洗い亡硝で乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 170-171° (融点は Suzuta ら[35]により記載されていない)の淡黄色針状晶 (23) 0.3 g (21%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.10 (2H, m, Ph), 7.65 (2H, m, Ph), 6.82 (1H, s, F-3), 4.05 (4H, s, CH₂CH₂), 1.80 (3H, s, CH₃); MS m/z: 284 (M⁺), 269 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₂O₅: C, 67.60; H, 4.25. Found: C, 67.63; H, 4.38.

第5章の実験

4,9-Dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (24)

化合物(1) (4.0 g, 20.2 mmole)の THF(52 ml)–水(20 ml)溶液にテトラブチルアンモニウム
ブロミド(0.8 g)を加えた。これにヒドロサルファイトナトリウム(21.2 g)の水溶液(100 ml)を加え
15 分間激しく攪拌した。次に水酸化カリウム(26 g)の水溶液(52 ml)を加え、更に 5 分間攪拌後、
ジメチル硫酸(40 ml)を加えて 12 時間攪拌した。この溶液をメチレンクロライドで抽出し、飽和
食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製すると mp 42–43° の白色針状晶 (24) 4.2 g (91%, Rf=
0.60)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 主なピークなし; PMR (CDCl₃): δ 8.15 (2H, m, Ph), 7.50
(1H, d, F-2, 2 Hz), 7.35 (2H, m, Ph), 6.90 (1H, d, F-3, 2 Hz), 4.20 (3H, s, OCH₃), 4.10 (3H, s,
OCH₃); MS m/z: 228 (M⁺), 213 (M⁺-Me).

Exact Mass Calcd for C₁₄H₁₂O₃ 228.0786, Found: 228.0784.

2,6-Diacetyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (25)

塩化アルミニウム(1.2 g, 9.0 mmole)をメチレンクロライド(6 ml)に懸濁させ、これにアセチ
ルクロライド(0.75 g, 9.6 mmole)のメチレンクロライド溶液(6 ml)を 0–5° で滴下した。この溶液に
(24) (0.7 g, 3.1 mmole)のメチレンクロライド溶液(6 ml)を 0–5° で滴下し、室温で 24 時間攪拌
後、氷水に注加した。この溶液をメチレンクロライドで抽出し、有機層を 5%重曹水、飽和食塩水
で洗い亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール–水で再結晶すると
mp 198–199° の黄色針状晶 (25) 0.1 g (10%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1675 (COMe);
PMR (CDCl₃): δ 8.86 (1H, d, 5-position, 1.74 Hz), 8.25 (1H, d, 8-position, 8.97 Hz), 8.01 (1H,
dd, 7-position, 1.74 and 8.97 Hz), 7.79 (1H, s, 3-position), 4.31 (3H, s, OCH₃, 4-position),

4.27 (3H, s, OCH₃, 9-position), 2.71 (3H, s, COCH₃, 6-position), 2.65 (3H, s, COCH₃, 2-position); MS m/z: 312 (M⁺), 297 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆O₅: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 69.09; H, 5.28.

4,9-Dimethoxy-2-trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan (26)

n-ブチルリチウム (21.6 ml of 1.69 M-solution in ヘキサン, 36.5 mmole)をアルゴン気流下、-15° に冷却し THF (36 ml)で希釈した。これに -15° で、(24) (4.2 g, 18.4 mmole)の THF 溶液(180 ml)を加え、同じ温度で 4 時間攪拌した。この溶液にトリメチルシリルクロライド(3.0 ml, 23.6 mmole)を加え、室温で 1 時間攪拌した。この溶液を氷水に注加し、10%塩酸で酸性とした後この溶液をエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した後、エーテルを留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製すると mp 44-46° の淡黄色粉末(26) 3.5 g (95%)が得られた。IRomax (KBr) cm⁻¹: 845 (SiMe₃); PMR (CDCl₃): δ 8.15 (2H, m, Ph), 7.32 (2H, m, Ph), 7.10 (1H, s, F-3), 4.22 (3H, s, OCH₃), 4.07 (3H, s, OCH₃), 0.38 (9H, s, CH₃ x 3); MS m/z: 300 (M⁺), 285 (M⁺-Me).

Exact Mass Calcd for C₁₇H₂₀O₃Si 300.1182, Found: 300.1178.

(26)とヨードトリメチルシランとの反応による Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (1)の合成

化合物(26) (0.3 g, 1.0 mmole)をクロロホルム(5 ml)に溶かし、アルゴン気流下 でヨードトリメチルシラン(0.32 ml, 2.2 mmole)を加え、室温で 48 時間攪拌した。この溶液をメタノール(10 ml)で希釈し、更に飽和食塩水(20 ml)を加えた後、エーテルで抽出した。エーテル層を 10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、亡硝で乾燥した。エーテルを留去し、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 218-220° (mp 225-225.5° [32])の黄色針状晶 (1) 60

mg (30%)が得られた。

2-Trimethylsilylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (27)

A 法 化合物(26) (0.3 g, 1.0 mmole)をメチレンクロライド(5 ml) に溶解しアルゴン気流下、 -80° に冷却した。この溶液に三臭化ホウ素(0.04 ml, 0.4 mmole) を -80° で加え、室温で 30 分攪拌後、氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、無硝で乾燥し、メチレンクロライドを留去した。残渣をエタノール-水で再結晶すると mp $125-127^{\circ}$ の黄色針状晶 (27) 30 mg (11%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 1680 (C=O), 845 (SiMe_3); PMR (CDCl_3): δ 8.08 (2H, m, Ph), 7.62 (2H, m, Ph), 7.17 (1H, s, F-3), 0.38 (9H, s, $\text{CH}_3 \times 3$); MS m/z : 270 (M^+), 255 ($M^+-\text{Me}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Si}$: C, 66.64; H, 5.22. Found: C, 66.67; H, 5.33.

B 法 化合物(26) (2.4 g, 8.0 mmole)をアセトニトリル(32 ml)-水(12 ml)溶液に懸濁させ、 $0-5^{\circ}$ に冷却した。これに硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN) (11.2 g)のアセトニトリル(20 ml)-水(20 ml)溶液を、激しく攪拌しながら 30 分かけて滴下した。更に 20 分間、同じ温度で攪拌し、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp $129-130^{\circ}$ の黄色針状晶 (27) 1.8 g (82%)が得られた。混融試験により A 法で得られた化合物と同一の化合物であることが確認された。

2-Acetyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (28)

n-ブチルリチウム (3.9 ml of 1.57 *M*-solution in ヘキサン, 6.1 mmole)をアルゴン気流下、

-15° に冷却し THF (6 ml)で希釈した。これに、-15° で (24) (0.7 g, 3.1 mmole)の THF 溶液 (30 ml)を加え、同じ温度で 4 時間攪拌した。この溶液にジメチルアセトアミド(0.6 ml, 6.5 mmole)の THF(5 ml)溶液を加え、室温で 3 時間攪拌し、氷水に注加した。この溶液を 10%塩酸で酸性とした後、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 142-143° の黄色針状晶 (28) 0.4 g (50%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1670 (COMe); PMR (CDCl₃): δ 8.20 (2H, m, Ph), 7.70 (1H, s, F-3), 7.42 (2H, m, Ph), 4.28 (3H, s, OCH₃), 4.20 (3H, s, OCH₃), 2.63 (3H, s, COCH₃); MS m/z: 270 (M⁺), 255 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₄: C, 71.10; H, 5.22. Found: C, 70.82; H, 5.29.

(28)の CAN 酸化による 2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (19)の合成

化合物(28) (270 mg, 1.0 mmole)をアセトニトリル(8 ml)-水(1.5 ml)溶液に懸濁させ、0-5° に冷却した。これに CAN(1.4 g)のアセトニトリル(2.5 ml)-水(2.5 ml)溶液を、激しく攪拌しながら 20 分かけて滴下した。更に 20 分間、同じ温度で攪拌し、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 219-220° (mp 220° [6])の黄色針状晶 (19) 190 mg (79%)が得られた。

2-Formyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (30)

n-ブチルリチウム (3.9 ml of 1.69 M-solution in ヘキサン, 6.1 mmole)をアルゴン気流下、-15° に冷却し THF (6 ml)で希釈した。これに、-15° で (24) (0.7 g, 3.1 mmole)の THF 溶液 (30 ml)を加え、同じ温度で 4 時間攪拌した。この溶液にジメチルホルムアミド(0.3 ml, 3.9

mmole)の THF(5 ml)溶液を 5 分かけて加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注加した。この溶液を 10%塩酸で酸性とし、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した後、エーテルを留去した。残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 129-130° の黄色針状晶 (30) 0.4 g (63%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1675 (CHO); PMR (CDCl₃): δ 9.77 (1H, s, CHO), 8.15 (2H, m, Ph), 7.70 (1H, s, F-3), 7.38 (2H, m, Ph), 4.25 (3H, s, OCH₃), 4.20 (3H, s, OCH₃); MS m/z: 256 (M⁺), 241 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₂O₄: C, 70.31; H, 4.72. Found: C, 70.06; H, 4.90.

2-Formylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (29)

化合物(30) (260 mg, 1.0 mmole)をアセトニトリル(8 ml)-水(1.5 ml)溶液に懸濁させ、0-5° に冷却した。これに CAN(1.4 g)のアセトニトリル(2.5 ml)-水(2.5 ml)溶液を、激しく攪拌しながら 20 分かけて滴下した。更に 20 分間、同じ温度で攪拌し、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 190-191° {(29)は Scholl と Zinke[30]により単離されていない} の黄色針状晶 (29) 130 mg (57%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1685 (CHO, C=O); PMR (CDCl₃): δ 9.78 (1H, s, CHO), 8.10 (2H, m, Ph), 7.72 (2H, m, Ph), 7.53 (1H, s, F-3); MS m/z: 226 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₆O₄: C, 69.03; H, 2.67. Found: C, 68.84; H, 2.91.

第6章の実験

2-Iodonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (31)

一塩化ヨウ素(4.1 g, 25 mmole)のアセトニトリル溶液(25 ml)を(27) (1.4 g, 5 mmole)のアセトニトリル溶液(50 ml)に室温で滴下し、更に室温で 18 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を 10%ハイポ水、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 172-173° の黄色針状晶 (31) 1.4 g (82%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1685, 1665 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.07 (2H, m, Ph), 7.67 (2H, m, Ph), 7.05 (1H, s, F-3); MS m/z: 324 (M⁺), 197 (M⁺¹).
Anal. Calcd for C₁₂H₅I₂O₃: C, 44.48; H, 1.56. Found: C, 44.52; H, 1.78.

2-Bromonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (32)

臭素(4.0 g, 25 mmole)のアセトニトリル溶液(25 ml)を(27) (1.4 g, 5 mmole)のアセトニトリル溶液(50 ml)に室温で滴下し、更に室温で 0.5 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を 10%ハイポ水、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 175-176° (32)は Scholl と Zinke[30]により単離されていない}の黄色針状晶 (32) 1.3 g (93%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1685, 1670 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.05 (2H, m, Ph), 7.65 (2H, m, Ph), 6.80 (1H, s, F-3); MS m/z: 278 (M⁺²), 197 (M⁺).
Anal. Calcd for C₁₂H₅BrO₃: C, 52.02; H, 1.82. Found: C, 51.81; H, 2.01.

2-Chloronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (33)

塩化スルフリル(2.0 ml, 25 mmole)のアセトニトリル溶液(25 ml)を(27) (1.4 g, 5 mmole)のA

セトニトリル溶液(50 ml)に室温で滴下し、更に室温で 1.5 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を 10%ハイポ水、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣をエタノール-水で再結晶すると mp 176-177° の黄色針状晶 (33) 1.0 g (83%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1685 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.07 (2H, m, Ph), 7.68 (2H, m, Ph), 6.68 (1H, s, F-3); MS m/z: 234 (M⁺+2), 232 (M⁺), 197 (M⁺-Cl).

Anal. Calcd for C₁₂H₅ClO₃: C, 61.96; H, 2.17. Found: C, 61.78; H, 2.40.

(27)のニトロ化による 2-Nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (12)の合成

発煙硝酸(d = 1.52, 3.5 ml)を無水酢酸(8 ml)に -5° で滴下し、更に濃硫酸 5 滴を同じ温度で加えた。続いて(27) (1.4 g, 5 mmole)を -5° でゆっくり加え、同じ温度で 3 時間攪拌した。反応後氷水に注加し、析出した結晶をろ取し、アセトニトリル-水で再結晶すると mp 227-228° の黄色針状晶 (12) 1.0 g (77%)が得られた。このものは、化合物(12)との混融試験により同一化合物であることが確認された。

(27)とヨウ化エチルとの反応による 2-Iodonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (31)の合成

塩化アルミニウム(670 mg, 5 mmole) を 1,2-ジクロロエタン(3 ml)に懸濁し、これにヨウ化エチル(780 mg, 5 mmole)の 1,2-ジクロロエタン溶液(3 ml)を 0-5° で滴下した。更にこの溶液に(27) (270 mg, 1mmole)の 1,2-ジクロロエタン溶液(3 ml)を 0-5° で滴下、滴下後 13 時間還流した。これを氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を 5%重曹水、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し、残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 170-172° の黄色針状晶 (31) 80 mg (25%)が得られた。このものは、化合物(31)

との混融試験により同一化合物であることが確認された。

第7章の実験

2-Phenoxy-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (34)

60%水素化ナトリウム(100 mg)にフェノール(240 mg, 2.5 mmole)の DMSO 溶液(4 ml)を加え激しく攪拌した。これに(33) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え室温で 30 分攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去した。残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 136-138° の黄色針状晶 (34) 160 mg (55%)が得られた。以下同様の反応で(32)、(31)及び(12)からそれぞれ 48%、21%、55%の収率で(34)が得られた。IR_{max} (KBr)cm⁻¹: 1670 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.02 (2H, m, Ph), 7.62 (2H, m, Ph), 7.18 (5H, m, OPh), 5.80 (1H, s, F-3); MS: m/z 290 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₀O₄; C, 74.48; H, 3.47. Found: C, 74.22; H, 3.70.

Methyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinon-2-acetate (35)

ナトリウムメキンド(2160 mg, 40 mmole)のメタノール溶液(40 ml)に(33) (230 mg, 1 mmole)のメタノール溶液(100 ml)を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、10%塩酸で酸性とした後メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をメタノール-水から再結晶すると mp 140-141° の黄色針状晶(35) 100 mg (41%)が得られた。IR_{max} (KBr)cm⁻¹: 3210 (OH), 1720 (COOMe), 1685 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.03 (2H, m, Ph), 7.67 (3H, m, Ph and OH, OH は exchangeable proton), 3.70 (3H, s, CH₃), 3.63 (2H, s, CH₂); MS: m/z 246 (M⁺), 215 (M⁺-OMe), 187 (M⁺-COOMe).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₅; C, 63.42; H, 4.09. Found: C, 63.19; H, 4.20.

Ethyl 3-hydroxy-1,4-naphthoquinon-2-acetate (36)

ナトリウムエトキシド(680 mg, 10 mmole)のエタノール溶液(20 ml)に(33) (230 mg, 1 mmole)のエタノール溶液(120 ml)を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、10%塩酸で酸性とした後メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 155-157° の黄色針状晶 (36) 60 mg (23%)が得られた。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3240 (OH), 1735 (COOEt), 1670 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.98 (2H, m, Ph), 7.60 (3H, m, Ph and OH, OH は exchangeable proton), 4.14 (2H, q, CH₂CH₃, 7 Hz), 3.60 (2H, s, CH₂), 1.25 (3H, t, CH₂CH₃, 7 Hz); MS: m/z 260 (M⁺), 215 (M⁺-OEt), 187 (M⁺-COOEt).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₂O₅; C, 64.61; H, 4.65. Found: C, 64.43; H, 4.68.

2-Phenylthionaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (37)

60%水素化ナトリウム(100 mg)にチオフェノール(280 mg, 2.5 mmole)の DMSO 溶液(4 ml)を加え激しく攪拌した。これに(33) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え室温で 30 分攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去した。残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 135-136° の黄色針状晶 (37) 190 mg (63%)が得られた。以下同様の反応で(32)、(31)及び(12)からそれぞれ 58%、63%、63%の収率で(37)が得られた。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1685 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.03 (2H, m, Ph), 7.63 (2H, m, Ph), 7.30 (5H, m, SPh), 6.75 (1H, s, F-3); MS: m/z 306 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₀O₃S; C, 70.57; H, 3.29. Found: C, 70.50; H, 3.47.

2-Methylthionaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (38)

15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液(1170 mg, 2.5 mmole)に(33) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し、残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 164-165° の赤色針状晶 (38) 150 mg (62%)が得られた。IR_νmax (KBr)cm⁻¹: 1670 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.07 (2H, m, Ph), 7.63 (2H, m, Ph), 6.65 (1H, s, F-3), 2.60 (3H, s, SCH₃); MS: m/z 244 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₈O₃S; C, 63.92; H, 3.30. Found: C, 63.78; H, 3.45.

Diethyl 2-(naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion-2-yl)malonate (39)

A 法 60%水素化ナトリウム(200 mg)にマロン酸ジエチル (800 mg, 5 mmole)の DMSO 溶液(10 ml)を加え激しく攪拌した。これに(32) (280 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え室温で 7 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製した。得られた黄色粉末をエタノール-水から再結晶すると mp 98-100° の黄色針状晶(39) 130 mg (36%)が得られた。以下同様の反応で(33)及び(12)からそれぞれ 28%、6%の収率で(39)が得られたが、(31)から(39)を得ることはできなかった。IR_νmax (KBr)cm⁻¹: 1755, 1730 (COOEt), 1685, 1675 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.03 (2H, m, Ph), 7.63 (2H, m, Ph), 6.98 (1H, s, F-3), 4.78 (1H, s, CH), 4.27 (4H, q, CH₂ x 2, 7 Hz), 1.30 (6H, t, CH₃ x 2, 7 Hz); MS: m/z 356 (M⁺), 283 (M⁺-COOEt).

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆O₇; C, 64.04; H, 4.53. Found: C, 63.83; H, 4.57.

B法 化合物(33) (230 mg, 1 mmole)とマロン酸ジエチル (640 mg, 4 mmole)の DMSO 溶液(30 ml)に、炭酸カリウム(2760 mg, 20 mmole)を加え室温で 20 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製した。得られた黄色粉末をエタノール-水から再結晶すると mp 97-99° の黄色針状晶(39) 130 mg (37%)が得られた。混融試験により A 法で得られた化合物と同一であることが確認された。

Ethyl 3-Hydroxy-2-(naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion-2-yl)-2-butenolate (40)

化合物(33) (230 mg, 1 mmole)とアセト酢酸エステル(520 mg, 4 mmole)の DMSO 溶液(30 ml)に、炭酸カリウム(2760 mg, 20 mmole)を加え室温で 20 時間攪拌した。反応後、氷水に注加しメチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製すると mp 120-121° の黄色針状晶(40) 140 mg (44%)が得られた。IR_{max} (KBr)cm⁻¹: 2990 (OH), 1670 (COOEt and C=O); PMR (CDCl₃): δ 13.60 (1H, s, OH, exchangeable proton), 8.10 (2H, m, Ph), 7.67 (2H, m, Ph), 6.73 (1H, s, F-3), 4.23 (2H, q, CH₂CH₃, 7 Hz), 2.13 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, t, CH₂CH₃, 7 Hz); MS: m/z 326 (M⁺).

Exact Mass Calcd for C₁₈H₁₄O₆: 326.0792. Found: 326.0791

2-(1-Pyrrolidinyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (41)

ピロリジン(180 mg, 2.5 mmole)の DMSO 溶液 (4 ml)に、(27) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、この溶液をメチレンクロラ

イドで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をエタノール-水から再結晶すると mp 231-233° の紫色針状晶(41) 170 mg (64%)が得られた。以下同様の反応で(32)及び (31)及びからそれぞれ 63%、59%の収率で(35)が得られたが、(12)から(41)を得ることはできなかつた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680, 1660 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.53 (2H, m, Ph), 5.40 (1H, s, F-3), 3.50 (4H, m, pyrrolidiny), 2.03 (4H, m, pyrrodiny); MS: m/z 267 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NO₃: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 71.90; H, 5.05; N, 5.25.

(33)と環状2級アミン類との一般的反応

アミン類 の DMSO 溶液 (4 ml)に、(33) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え、室温で攪拌した。反応後、氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣を再結晶すると対応する化合物が得られた。

2-Piperidinonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (42)

mp 162-163° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 65%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680, 1650 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.98 (2H, m, Ph), 7.52 (2H, m, Ph), 5.50 (1H, s, F-3), 3.43 (4H, m, piperidiny), 1.67 (6H, m, piperidiny); MS: m/z 281 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₅NO₃: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.29; H, 5.46; N, 4.85.

2-(2-Methylpiperidino)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (43)

mp 143-144° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 55%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680,

1645 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.57 (2H, m, Ph), 5.50 (1H, s, F-3), 4.32-4.13 (1H, m, piperidiny), 3.88-3.67 (1H, m, piperidiny), 3.38-2.90 (1H, m, piperidiny), 1.70 (6H, bs, piperidiny), 1.27 (3H, d, CH₃, 7 Hz); MS: m/z 295 (M⁺), 280 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NO₃: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 73.01; H, 5.96; N, 4.64.

2-(3-Methylpiperidino)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (44)

mp 212-213° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 41%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680, 1640 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.53 (2H, m, Ph), 5.53 (1H, s, F-3), 3.93-3.70 (2H, m, piperidiny), 3.45-3.17 (2H, m, piperidiny), 1.97-1.15 (5H, m, piperidiny), 0.95 (3H, d, CH₃, 7 Hz); MS: m/z 295 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NO₃: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 73.04; H, 5.86; N, 4.65.

2-(4-Methylpiperidino)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (45)

mp 139-140° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 75%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680, 1650 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.95 (2H, m, Ph), 7.52 (2H, m, Ph), 5.52 (1H, s, F-3), 4.02-3.77 (2H, m, piperidiny), 3.12-2.75 (2H, m, piperidiny), 1.88-1.13 (5H, m, piperidiny), 0.98 (3H, d, CH₃, 5 Hz); MS: m/z 295 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NO₃: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 73.01; H, 6.00; N, 4.64.

2-Morpholinonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (46)

mp 242-243° (アセトニトリル)の赤紫色針状晶、収率 71%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1690, 1665 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.02 (2H, m, Ph), 7.58 (2H, m, Ph), 5.57 (1H, s, F-3), 3.78 (4H,

t, morpholinyl, 5 Hz), 3.42 (4H, m, morpholinyl, 5 Hz); MS: m/z 283 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}NO_4$: C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94. Found: C, 67.63; H, 4.70; N, 4.98.

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (47)

mp 151–152° (エタノール–水)の紫色針状晶、収率 55%。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1680, 1650 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.51 (2H, m, Ph), 5.55 (1H, s, F-3), 3.48 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.48 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.33 (3H, s, CH_3); MS: m/z 296 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2O_3$: C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45. Found: C, 69.10; H, 5.56; N, 9.19.

2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (48)

mp 146–147° (エタノール–水)の紫色針状晶、収率 65%。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1680, 1650 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (2H, m, Ph), 7.55 (2H, m, Ph), 5.55 (1H, s, F-3), 3.47 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.50 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.43 (2H, q, $\underline{CH_2}CH_3$, 7 Hz), 1.08 (3H, s, $\underline{CH_2}CH_3$, 7 Hz); MS: m/z 310 (M^+), 296 ($M^+ - Me$).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2O_3$: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. Found: C, 69.71; H, 5.92; N, 8.78.

2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (49)

mp 173–174° (エタノール–水)の紫色針状晶、収率 75%。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1680, 1645 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.57 (2H, m, Ph), 5.55 (1H, s, F-3), 3.65 (2H, t, $\underline{NCH_2}CH_2OH$, 6 Hz), 3.48 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.62 (4H, t, piperazinyl, 5 Hz), 2.60 (2H, t, $\underline{NCH_2}CH_2OH$, 6 Hz), 2.10 (1H, bs, OH, exchangeable proton); MS: m/z 326 (M^+), 295 ($M^+ - CH_2OH$).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2O_4$: C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58. Found: C, 66.44; H, 5.62; N, 8.42.

2-(3-Pyrrolin-1-yl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (50)

mp 247–248° (アセトニトリル)の紫色針状晶、収率 65%。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1685, 1660 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 8.12 (2H, m, Ph), 7.65 (2H, m, Ph), 5.95 (2H, s, pyrrolinyl), 5.52 (1H, s, F-3), 4.37 (4H, s, pyrrolinyl); MS: m/z 265 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{11}NO_3$: C, 72.45; H, 4.18; N, 5.28. Found: C, 72.34; H, 4.42; N, 5.20.

2-(Perhydroazepin-1-yl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (51)

mp 177–178° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 79%。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1685, 1645 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.53 (2H, m, Ph), 5.45 (1H, s, F-3), 3.88 (4H, t, perhydroxyazepinyl, 5 Hz), 1.67 (8H, m, perhydroxyazepinyl); MS: m/z 295 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 73.00; H, 5.85; N, 4.57.

2-(Perhydroazocin-1-yl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (52)

mp 195–196° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 78%。IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1685, 1650 (C=O); PMR ($CDCl_3$): δ 8.03 (2H, m, Ph), 7.57 (2H, m, Ph), 5.48 (1H, s, F-3), 3.57 (4H, t, perhydroxyazocinyl, 5 Hz), 2.03–1.57 (10H, m, perhydroxyazocinyl); MS: m/z 309 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}NO_3$: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Found: C, 73.63; H, 6.38; N, 4.43.

2-(1-Imidazolyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (53)

化合物(33) (230 mg, 1 mmole)とイミダゾール(270 mg, 4 mmole)を DMSO (30 ml)に溶かし、

炭酸カリウム(2760 mg, 10 mmole)を加え、80° で 1 時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を、飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥後、メチレンクロライドを留去した。残渣をエタノールから再結晶すると mp 240–241° の黄色針状晶 (53) 140 mg (54%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1660 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.30 (1H, s, imidazolyl 2-position), 8.07–7.63 (5H, m, Ph and imidazolyl 5-position), 7.17 (1H, s, F-3), 7.10 (1H, m, imidazole 4-position); MS: m/z 264 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₅H₈N₂O₃: C, 68.18; H, 3.05; N, 10.60. Found: C, 68.41; H, 3.28; N, 10.48.

(33)と鎖状2級アミン類及び1級アミン類との一般的反応

アミン類 に、(33) (230 mg, 1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml)を加え、室温で攪拌した。反応後、氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。メチレンクロライド層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣を再結晶すると対応する化合物が得られた。

2-Dimethylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (54)

mp 243° (エタノール)の紫色針状晶、収率 67%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1680, 1660 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.00 (2H, m, Ph), 7.50 (2H, m, Ph), 5.47 (1H, s, F-3), 3.10 (6H, s, CH₃ x 2); MS: m/z 241 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₁NO₃: C, 69.70; H, 4.60; N, 5.81. Found: C, 69.57; H, 4.71; N, 5.80.

2-Diethylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (55)

mp 158–160° (エタノール–水)の紫色針状晶、収率 83%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1685, 1650 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 8.03 (2H, m, Ph), 7.53 (2H, m, Ph), 5.47 (1H, s, F-3), 3.47 (4H,

q, CH₂ x 2, 7 Hz), 1.26 (6H, t, CH₃ x 2, 7 Hz); MS: m/z 269 (M⁺), 254 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅NO₃: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.15; H, 5.73; N, 5.10.

2-Dipropylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (56)

mp 163-164° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 75%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1675, 1640 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.97 (2H, m, Ph), 7.52 (2H, m, Ph), 5.43 (1H, s, F-3), 3.35 (4H, t, NCH₂CH₂CH₃ x 2, 7 Hz), 1.68 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃ x 2, 7 Hz), 0.95 (6H, t, NCH₂CH₂CH₃ x 2, 7 Hz); MS: m/z 297 (M⁺), 268 (M⁺-Et).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO₃: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Found: C, 72.43; H, 6.46; N, 4.77.

2-Propylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (57)

mp 217-218° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 48%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 3240 (NH), 1680, 1650 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 7.95 (2H, m, Ph), 7.62 (2H, m, Ph), 5.57 (1H, s, F-3), 3.22 (1H, s, NH, exchangeable proton), 3.17 (2H, dt, NCH₂CH₂CH₃, 3 and 7 Hz), 1.52 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃), 0.93 (3H, t, NCH₂CH₂CH₃, 7 Hz); MS: m/z 255 (M⁺), 226 (M⁺-Et).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₃NO₃: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.31; H, 5.21; N, 5.30.

2-Isopropylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (58)

mp 205-206° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 24%。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 3250 (NH), 1680, 1645 (C=O); PMR (DMSO-d₆): δ 7.98 (2H, m, Ph), 7.70 (2H, m, Ph), 5.60 (1H, s, F-3), 3.65 (1H, m, CH, 6 Hz), 3.28 (1H, s, NH, exchangeable proton), 1.23 (6H, d, CH₃ x 2, 6 Hz); MS: m/z 255 (M⁺), 240 (M⁺-Me).

Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}NO_3$: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.46; H, 5.25; N, 5.44.

2-Butylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (59)

mp 204–205° (エタノール)の紫色針状晶、収率 26%。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 3230 (NH), 1675, 1650 (C=O); PMR (DMSO- d_6): δ 8.02 (2H, m, Ph), 7.72 (2H, m, Ph), 5.62 (1H, s, F-3), 3.30 (1H, s, NH, exchangeable proton), 3.27 (2H, m, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.70–1.13 (4H, m, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.90 (3H, m, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$); MS: m/z 269 (M^+), 226 (M^+-Pr).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}NO_3$: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.29; H, 5.73; N, 5.19.

2-Isobutylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (60)

mp 228–229° (エタノール)の紫色針状晶、収率 49%。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 3230 (NH), 1670, 1645 (C=O); PMR (DMSO- d_6): δ 7.95 (2H, m, Ph), 7.68 (2H, m, Ph), 5.63 (1H, s, F-3), 3.27 (1H, s, NH, exchangeable proton), 3.05 (2H, t, CH_2 , 7Hz), 1.85 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, $CH_3 \times 2$, 7 Hz); MS: m/z 269 (M^+), 226 (M^+-Pr).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}NO_3$: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.38; H, 5.83; N, 5.19.

2-*sec*-Butylaminonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (61)

mp 167° (エタノール-水)の紫色針状晶、収率 11%。IR_{max} (KBr) cm^{-1} : 3260 (NH), 1685, 1650 (C=O); PMR (DMSO- d_6): δ 7.95 (2H, m, Ph), 7.72 (2H, m, Ph), 5.62 (1H, s, F-3), 3.50 (1H, m, CH), 3.28 (1H, s, NH, exchangeable proton), 1.48 (2H, q, CH_2CH_3 , 7Hz), 1.18 (3H, d, CH_3 , 7 Hz), 0.92 (3H, t, CH_2CH_3 , 7 Hz); MS: m/z 269 (M^+), 240 (M^+-Et).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}NO_3$: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.14; H, 5.82; N, 5.08.

2-Azidonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (62)

アジ化ナトリウム (320 mg, 5 mmole)を DMSO(8 ml)–水(2 ml)に溶かし、この溶液に(33) 230 mg (1 mmole)の DMSO 溶液(20 ml) を加え、室温で7時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、析出した結晶をろ取り、エタノールから再結晶すると mp 124-125° (dec.)の黄色針状晶 (62) 100 mg (42%)が得られた。IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 2160 (N₃), 1670 (C=O); PMR (CDCl₃): δ 7.98 (2H, m, Ph), 7.55 (2H, m, Ph), 6.17 (1H, s, F-3); MS: m/z 239 (M⁺), 211 (M⁺-N₂).
Exact Mass Calcd for C₁₂H₅N₃O₃: 239.0331. Found: 239.0327.

(33)と1-モルホリノ-1-シクロヘキセンとの反応

化合物(33) (230 mg, 1 mmole)と1-モルホリノ-1-シクロヘキセン (2.0 g, 12 mmole)をアセトニトリル 30 ml に溶かし、アルゴン気流下で20時間還流した。反応後、氷水に注加し、メチレンクロライドで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去し残渣をアセトニトリルから再結晶すると mp 241-242° の赤紫色針状晶(46) 110 mg (39%)が得られた。このものは、化合物(46)との混融試験により同一化合物であることが確認された。

第8章の実験

細胞毒性試験は NIH プロトコールに従って行った[62]。

1) 培養条件

10%牛胎児血清を加えた Eagle 基本培地で、37°C、5%炭酸ガス濃度で 10° の傾斜をつけて 72 時間静置単層培養し、試験の 24 時間前に継代培養した。

2) 継代培養

古い培養液を捨て、PBS (-)を加え細胞層を洗浄した。PBS (-)を吸引し、0.02%EDTA 溶液を加え細胞層を洗浄後、0.02%EDTA 溶液を捨てた。0.25%トリプシン溶液を加え、細胞が円球化したのを確認した後、血清の入った培地を加えてトリプシンの作用を止めた。ピペッティングを行い、細胞を基質より剥がした。細胞浮遊液をスピッツ管に移し、激しくピペッティングを行い、800 rpm で1分間遠心した。細胞沈査を確認し、上清を捨てた。新しい培地を加え、ピペッティングを行い細胞浮遊液を作成した。細胞浮遊液の一部を取り、血球計算盤にて生細胞数を測定した後、50,000-100,000 cells/ml になるよう希釈し新しい培養容器に播種した。

3) 抗ガンテスト

化合物は DMSO (0.01 ml)に溶かし、一検体あたり 4 段階の濃度で検定した。なお、DMSO (0.01 ml)を培地に加えても正常に細胞が増殖する事を確認した。各用量ごとに 2 本の試験管を用いた。対照群の数は試験群数(n)により変動し、 $2\sqrt{n}$ 本用いた。Day 0 に貯蔵細胞を 10-20 $\mu\text{g/ml}$ (20,000-30,000 cells/ml)になるように完全培地で希釈した。細胞液を試験管に入れ、被試験薬を同時に入れた。この時 Day 0 の蛋白量を測定した。Day 3 に試験薬添加群、対照群の蛋白量を測定した。各々の希釈の試験管の蛋白量の平均からベースラインの平均を引き、

それを対照群の蛋白量の平均からベースラインの平均を引いたもので割ると、成長率が各々の投与レベルで与えられた。ED₅₀ 値は対照群の成長の 50%成長阻害を示す有効投与量で計算された。

4) 実験の信頼性

対照群は少なくとも Day 0 の 6 倍の成長を示し、positive control として用いた 6-mercapto-prine (和光純薬) の ED₅₀ 値は 0.05-0.5 µg/ml であった。

5) 細胞を溶かすためのアルカリ銅試薬 (Lowry C 液)

これは A 液と B 液に分けて貯蔵し、使用する直前に A 液(50 部)と B 液(1 部)を混合して Lowry C 液を調整した。

A 液: Na₂CO₃, 200g; NaOH, 40g; NaK tartate, 2g で水を加えて全量を 10 リットルとした。

B 液: CuSO₄ 5H₂O, 5g で水を加えて全量を 1 リットルとした。

6) 蛋白量定量

蛋白量定量は Oyama と Eagle[65]の方法に従いローリー法の変法で行った。

Day 0 の蛋白量

細胞懸濁液を 800 rpm で3分間遠心し、上清を捨て Eagle 基本培地を加え、再び 800 rpm で3分間遠心した。上清を捨て、逆さにして 15 分間放置した。Lowry C 液 (10 ml) を加え 10 分間放置した。放置後、よく攪拌して均等な溶液にし、この中の 5 ml を取り、水 1 ml を加えた。この溶液にフェノール試薬 0.5 ml を激しく攪拌しながら加え、30 分放置した。30 分後、660 nm で吸光度を測定した。検量線は 50 µg /ml、100 µg /ml および 250 µg /ml の牛血清アルブミン

標準液から求めた。

Day 3 の蛋白量

試験管を逆さにして培地を捨てた。Eagle 基本培地で 2 回洗い、逆さにして 15 分間放置した。Lowry C 液 (10 ml) を加え 10 分間放置した。放置後、よく攪拌して均等な溶液にし、この中の 5 ml を取り、水 1 ml を加えた。この溶液にフェノール試薬 0.5 ml を激しく攪拌しながら加え、30 分放置した。30 分後、660 nm で吸光度を測定した。検量線は 50 μg /ml、100 μg /ml および 250 μg /ml の牛血清アルブミン標準液から求めた。

参考文献

- [1] Tisler M., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol 45, Katritzky A. R., ed, Academic Press, Inc., San Diego, 1989, pp. 56-63.
- [2] Dominguez X. A., Franco R., Cano G., Garcia F. M. C. lo, Dominguez S. X. A. Jr and De la Peña M. L., *Planta Med.*, **49**, 63 (1983).
- [3] a) Romo J. and Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **20**, 2331-2337 (1964). b) Correa J. and Romo J., *Tetrahedron*, **22**, 685-691 (1966). c) Ruiz R. M., Correa J. and Maldonado L. A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3612-3615 (1969).
- [4] Naya K., Miyoshi Y., Mori H., Takai K. and Nakanishi M., *Chem. Lett.*, 73-76 (1976).
- [5] Inoue K., Inouye H. and Chen C. C., *Phytochemistry*, **20**, 2271-2276 (1981).
- [6] Rao M. M. and Kingston D. G. I., *J. Nat. Prod.*, **45**, 600-604 (1982).
- [7] Kizu H., Habe S., Ishida M. and Tomimori T., *Yakugaku Zasshi*, **114**, 492-513 (1994).
- [8] Fujimoto Y., Eguchi T., Murasaki C., Ohashi Y., Kakinuma K., Takagaki H., Abe M., Inazawa K., Yamazaki K., Ikekawa N., Yoshikawa O. and Ikekawa T., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 2323-2327 (1991).
- [9] Perry P. J., Pavlidis V. H., Hadfield J. A. and Coutts I. G. C., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1085-1087 (1995).
- [10] Abeygunawardena C., Kumar V., Marshall D. S., Thomson R. H. and Wickramarathe D. B. M., *Phytochemistry*, **30**, 941-945 (1991).
- [11] Kreher B., Lotter H., Cordell G. A. and Wagner H., *Planta Med.*, **54**, 562-563 (1988).
- [12] Konoshima T., Kozuka M., Koyama J., Okatani T., Tagahara K. and Tokuda H., *J. Nat. Prod.*, **52**, 987-995 (1989).

- [13] Sandermann W., Simatupang M. H. and Wendeborn W., *Naturwissenschaften*, **55**, 38 (1968).
- [14] Inoue K., Chen C. C., Inouye H. and Kuriyama K., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 2764-2770 (1981).
- [15] Wang M. and Liu W., *Phytochemistry*, **26**, 578-579 (1987).
- [16] Bruun T. and Lamvik A., *Acta Chem. Scand.*, **25**, 483-486 (1971).
- [17] a) Allan R. D., Dunlop R. W., Kendall M. J. and Wells R. J., *Tetrahedron Lett.*, 3-5 (1973).
b) Allan R. D., Wells R. J., Correll R. L., and MacLeod J. K., *Phytochemistry*, **17**, 263-266 (1978).
- [18] a) Sutton D. C., Gillan F. T. and Susic M., *Phytochemistry*, **24**, 2877-2879 (1985). b) Price J. R. and Robinson R., *Nature (London)*, **142**, 147-148 (1938). c) Price J. C. and Robinson R., *J. Chem. Soc.*, 1522-1529 (1939). d) Price J. C. and Robinson R., *J. Chem. Soc.*, 1493-1499 (1940). e) Mathey A., Steffan B. and Steglich W., *Liebigs Ann. Chem.*, 779-785 (1980).
- [19] Ribeiro-Rodrigues R., dos Santos W. G., Oliveira A. B., Snieckus V., Zani C. L. and Romanha A. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1509-1512 (1995).
- [20] Parisot D., Devys M., Ferezou J. P. and Barbier M., *Phytochemistry*, **22**, 1301-1303 (1983).
- [21] Koyama J., Ogura T. and Tagahara K., *Phytochemistry*, **37**, 1147-1148 (1994).
- [22] Lopes C. C., Lima E. L. S., Monteiro A. J. and Costa P. R. R., *Synth. Commun.*, **18**, 1731-1741 (1988).
- [23] Pratt E. T. and Rice R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5489-5491 (1957).
- [24] Hayashi T., Smith F. T. and Lee K.-H., *J. Med. Chem.*, **30**, 2005-2008 (1987).
- [25] Hooker S. C., *J. Chem. Soc.*, **69**, 1355-1381 (1896).
- [26] Ferreira V. F., Pinto A. V., Pinto M. C. F. R., Cruz M. C. Da and Clarino A., *Synth. Commun.*, **19**, 1061-1069 (1989).
- [27] a) Kakisawa H., Inouye Y. and Romo Ja, *Tetrahedron Lett.*, 1929-1932 (1969). b)

- Cherkaoui O., Nebois P. and Fillion H., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 457-458 (1997).
- [28] Aso M., Ojida A., Yang G., Cha Ok Ja, Osawa E. and Kanematsu K., *J. Org. Chem.*, **58**, 3960-3968 (1993).
- [29] Kakisawa H. and Tateishi M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 824-826 (1970).
- [30] Scholl R. and Zinke A., *Chem. Ber.*, **52**, 1142-1160 (1919).
- [31] Hooker S. C. and Steyermark A., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1202-1207 (1936).
- [32] Mathieson J. W. and Thomson R. H., *J. Chem. Soc. (C)*, 153-160 (1971).
- [33] Rivalle C., Bisagni E. and Andre-Louisfert J., *Tetrahedron*, **30**, 3193-3198 (1974).
- [34] Ferreira V. F., Pinto A. V. and Pinto M. C. F. R., *An. Acad. Bras. Cienc.*, **62**, 329-333 (1990).
- [35] Koyama J., Okatani T., Tagahara K. and Suzuta Y., in : “ Abstracts of papers.” The Japanese-United States Congress of Pharmaceutical Sciences, Honolulu, December 1987, p. S142.
- [36] Boyd M. R., Burka L. T., Harris T. M. and Wilson B. J., *Biochim. Biophys. Acta*, **337**, 184-195 (1974).
- [37] Frenett R., Monette M., Bernstein M. A., Young R. N. and Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **56**, 3083-3089 (1991).
- [38] Bhatt M. V. and Kamath K. M., *J. Chem. Soc. (B)*, 1036-1044 (1968).
- [39] Lopes C. C., Lopes R. S. C., Pinto A. V. and Costa P. R. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 621-622 (1984).
- [40] Dunlop A. P. and Peters F. N., ‘The Furans,’ The Waverly Press, Inc., Baltimore, MD., 1953, pp. 142.
- [41] a) Noyce D. S. and Pavez H. J., *J. Org. Chem.*, **37**, 2620-2623 (1972). b) Gol'dfarb Ya. L., Krasnoslobodskaya L. D., Danyushevskii Ya. L. and Marakatkina M. A., *Zh. Org. Khim.*, **5**, 1891-1892 (1969).

- [42] Srogl J., Janda M. and Stibor I., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **35**, 3478-3480 (1970).
- [43] Alder K. and Backendorf K. H., *Ann. Chem.*, **535**, 101-113 (1938).
- [44] Mantecon J., Cortes L., Payo E. and Salazar A., *J. Org. Chem.*, **32**, 3796-3798 (1967).
- [45] Kwart H., Takeshita T. and Nyce J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2606-2611 (1964).
- [46] Wiesner K., Tsai T. Y. R., Kumar R. and Sivaramakrishnan H., *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1128-1135 (1984).
- [47] a) Nazarova Z. N., Babaev Yu. A. and Umanskaya L. G., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**, 17-18 (1969). b) Gol'dfarb Ya. L., Marakatkina M. A. and Belen'kii L. I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **6**, 132-133 (1970).
- [48] Kraus G. A. and Man T. O., *Synth. Commun.*, **16**, 1037-1042 (1986).
- [49] a) Nakayama K., Harigaya Y., Okamoto H. and Tanaka A., *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 853-858 (1991). b) Nakayama K. and Tanaka A., *Chem. Express*, **6**, 699-702 (1991). c) Nakayama K. and Tanaka A., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1966-1968 (1992).
- [50] Kawasaki I., Matsuda K. and Kaneko T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1986-1987 (1971).
- [51] Suter C. M., Lawson E. J. and Smith P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 161-165 (1939).
- [52] Rosen B. I. and Weber W. P., *J. Org. Chem.*, **42**, 3463-3465 (1977).
- [53] Vickery E. H., Pahler L. F. and Eisenbraun E. J., *J. Org. Chem.*, **44**, 4444-4446 (1979).
- [54] Jacob P. III, Callery P. S., Shulgin A. T. and Castagnoli, N. Jr., *J. Org. Chem.*, **41**, 3627-3629 (1976).
- [55] Brassand R. H. P., *Can. J. Chem.*, **52**, 88-94 (1974).
- [56] Eaborn C., *Pure Appl. Chem.*, **19**, 375-388 (1969).
- [57] Anderson D. G., Bradney M. A. M. and Webster D. E., *J. Chem. Soc. (B)*, 450-452 (1968).
- [58] Pinkerton F. H. and Thames S. F., *J. Organomet. Chem.*, **24**, 623-627 (1970).
- [59] Effenber F. and Spiegler W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 265-267 (1981).

- [60] a) Tanaka A., Usui T. and Shimadzu M., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2846-2849 (1980). b) *Idem*, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1241-1244 (1981). c) Shimadzu M., Ishikawa N., Yamamoto K. and Tanaka A., *ibid.*, **23**, 1179-1182 (1986).
- [61] Cook A. G., 'Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions,' Dekker M., ed, New York and London, 1969, pp. 379.
- [62] Geran R. I., Greenberg N. H., Macdonald M. M., Schumacher A. M., and Abbot B. J., *Cancer Chemother. Rep.* **3**, 17 (1972).
- [63] Chang P., and Chen C.-F., *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 367-371 (1996).
- [64] Lown J. W., Sim S.-K., Majundar K. C., and Chang R.-Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **76**, 705-710 (1977).
- [65] Oyama V. I., and Eagle H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **91**, 305-307 (1956).