

NF- κ B 阻害剤デヒドロキシメチルエポキシキノマイシン (DHMEQ) の 鍵中間体および新規類縁体の合成

渡邊 一弘, 高橋 昌仁, 川越 悦子, 加藤 正*

Synthesis of the Key Intermediate of NF- κ B Inhibitor Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) and Novel DHMEQ Analog

Kazuhiro WATANABE, Masato TAKAHASHI, Etsuko KAWAGOE, and Tadashi KATO*

(Received November 20, 2012)

The synthesis of the key intermediate of dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent and specific NF- κ B inhibitor, was achieved. The method involved the following crucial steps: i) direct construction of quinone functionality by degradative oxidation using hypervalent iodine(III) reagents such as (diacetoxyiodo)benzene (PIDA) and [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (PIFA); ii) regioselective epoxidation of quinone having a carbamoyl group; and iii) regio- and stereoselective reduction of an epoxyquinone moiety. In addition, a novel DHMEQ analog was synthesized by applying this approach.

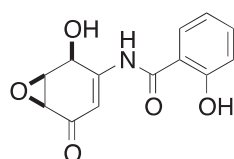
Key words — dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), NF- κ B inhibitor, degradative oxidation, hypervalent iodine(III) reagent, epoxydation

1. 緒 論

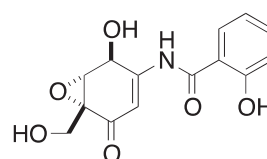
近年, 日本では医療技術の進歩により, 世界でもトップクラスの国民平均寿命を誇っている. 現在, 我国における40~80歳代の年齢階級別死因の1位はがんによるものであり, 全死亡者数の約30%を占めている. 従来のがん治療には, 外科的療法, 放射線療法, および化学療法などが挙げられるが, まだ決定的な治療法は確立されておらず, がんの克服は世界的に見ても深刻な問題となっている. 特になん化学療法に関して, 既存の抗がん剤の多くは, がん細胞と正常細胞を区別するのが困難であり, 抗がん剤が強力であればあるほど骨髄障害, 脱毛, 嘔吐などの激しい副作用を発現するため, がん患者のQOLを著しく低下させている. 最近では, 分子標的型の抗がん治療薬が注目されているものの, 画期的な治療薬は存在せず, 外科的な手術などと合わせて補助的に使用されて

いるのが現実である.

デヒドロキシメチルエポキシキノマイシン (DHMEQ) (1) は, 2000年に梅澤ら¹⁾によって抗生物質エポキシキノマイシン C (2)²⁻⁴⁾のNF- κ B (nuclear factor for κ -kinase gene in B cells) 阻害活性に着目して合成された分子標的型の抗がん剤である (Fig. 1). このNF- κ Bは, 細胞の生存や活動にとって必須な遺伝子群を発現させる重要な転写因子であり, Relホモロジドメインを有する5つのタンパク質 [p50, p52, p65 (RelA), c-Rel, RelB] のヘテロ二量体で構成される. 種々のサイトカインや細菌・ウイルスなどの構成成分, 活性酸素およびDNAダメージなどのストレス刺激によって速やかに活性化される. その標的遺伝子は免疫・炎症反応, 細胞増殖・分化およびアポトーシスなど非常に多岐にわたり, NF- κ B阻害剤はがんの治療薬として注目されている. このNF- κ Bは通常, その内在性阻



(-) DHMEQ (1)



エポキシキノマイシン C (2)

Fig. 1. Structures of (-)-DHMEQ (1) and epoxyquinomicin (2)

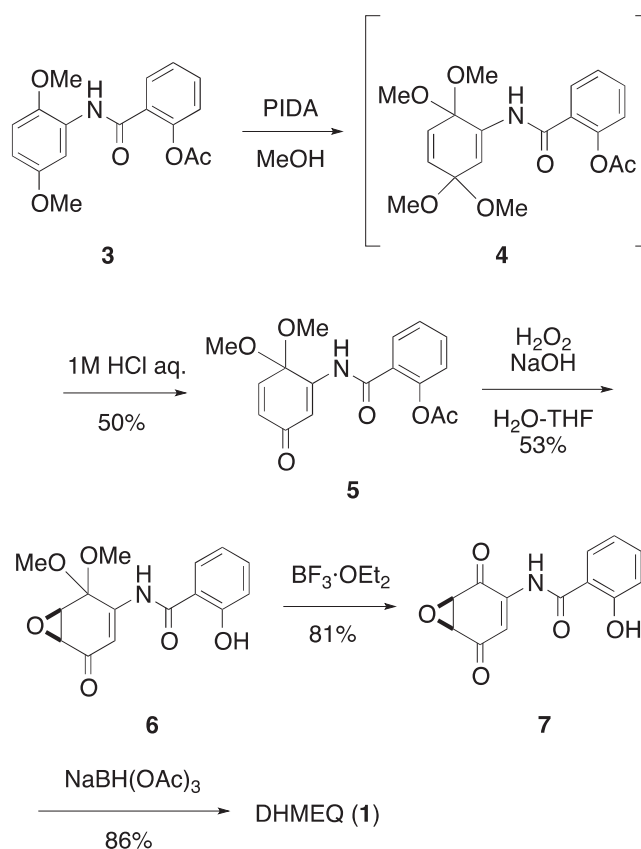
害タンパク質である Inhibitor- κ B (I- κ B) と結合し、細胞質領域に存在することにより不活性化状態にある。細胞外からの刺激を受けると I- κ B キナーゼ (IKK) α , β , γ から成る IKK 複合体の活性化が誘導され、I- κ B の特定のセリン残基をリン酸化する。それがきっかけとなり I- κ B がユビキチン/プロテアソーム系によって分解され、フリーとなった NF- κ B は核内移行し、DNA の標的配列に結合し標的遺伝子の発現を促進させることが知られている。特に DHMEQ (1) は、この I- κ B のリン酸化および分解に影響を与えることなく、NF- κ B の核移行段階を効果的に阻害し、DNA 結合および転写活性を抑制することで、特異的かつ強力に NF- κ B 活性を阻害する。DHMEQ は、TNF- α や TPA 刺激による NF- κ B 活性化を 10 μ g/mL 濃度でほぼ完全に抑制するが、それ自体の細胞毒性はみられない。また、DHMEQ は前立腺がん、膀胱がん、乳がん、骨髄腫およびヒト T 細胞白血病でみられる恒常的 NF- κ B 活性化に対しても阻害作用を示し、*in vitro* および *in vivo* でこれらのがん細胞の増殖・生存を抑制することから新しい分子標的型の治療薬として注目されている。⁵⁾ さらに、

DHMEQ は receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) による破骨細胞の分化誘導抑制作用、およびコラーゲン誘発関節炎リウマチモデルマウスにおける抗炎症作用を示すことから、骨粗鬆症および抗リウマチ薬としての応用も期待されている。

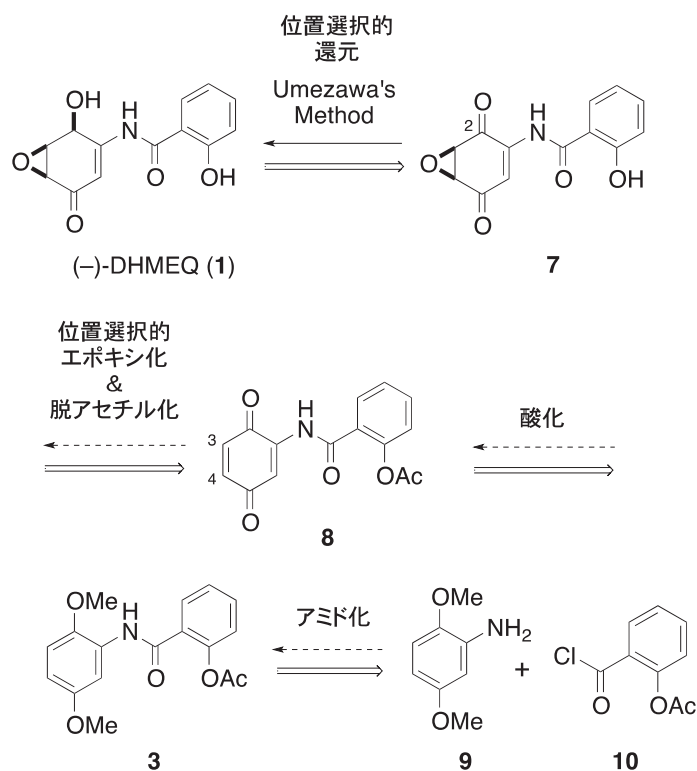
2. DHMEQ (1) の合成計画

DHMEQ (1) は、2000 年に梅澤ら¹⁾ によって合成された他に、酵素反応による光学分割を用いた方法などいくつかの合成例が報告されている。⁶⁻⁸⁾ しかしながら、これらの化学的な合成法のすべてが、2,5-ジメトキシアニリン誘導体 3 から 2,2,5,5-テトラメトキシアニリン 4 の遷移状態を経由してキノンジメチルアセタール 5 へと変換後、エポキシ化 (5 \rightarrow 6)、続くキノンへの分解的酸化 (6 \rightarrow 7) によりエポキシキノン 7 を合成しており、エポキシキノン部位の構築に多段階を要するため、改善の余地があると思われる (Scheme 1)。

そこで我々は、この 2,5-ジメトキシアニリン誘導体 3 から、一段階でキノンを合成した後、エポキシ化することにより 2 工程でエポキシキノン 7 を得る



Scheme 1. Umezawa's synthetic route¹⁾

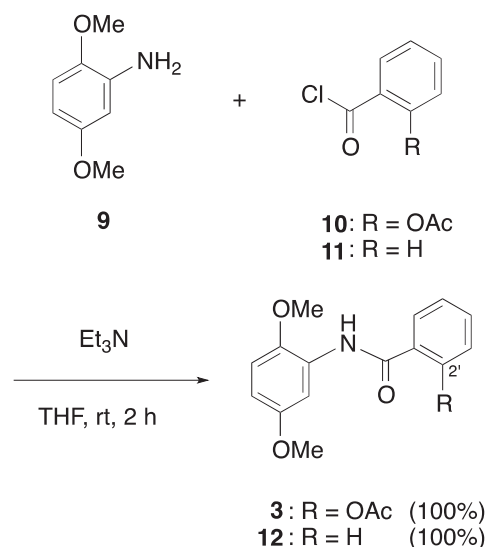


Scheme 2. Synthetic strategy of DHMEQ (1)

効率的な合成計画を立案した。Scheme 2に示したように、DHMEQ (1)は、その前駆体であるエポキシキノン7が既知化合物⁵⁾であることから、梅澤らの方法⁵⁾に従い7の2位のカルボニル基を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム [NaBH(OAc)₃]を用いた位置および立体選択的な還元により誘導可能であると考えた。¹⁵⁾さらに、7は立体的に空いているキノンの3,4位の二重結合部を位置選択的にエポキシ化、および過酸による脱アセチル化を同時に行うことで誘導できると考えた(8 → 7)。また、2,5-ジメトキシアニリン誘導体3からキノン8への合成は、Moodyらの方法⁹⁾を適用し、3に対して超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化反応を鍵工程として一段階で合成可能であると考えた。また、鍵反応前駆体であるジメトキシアニリン体³⁶⁾は、安価で入手容易な2,5-ジメトキシアニリン(9)と*o*-アセチルサリチロイルクロリド(10)とのアミド形成反応により合成することとした。

3. 超原子価ヨウ素試薬を用いるキノン8および13の合成

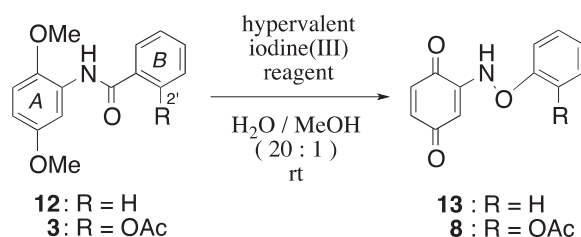
まず始めに、キノン合成前駆体である2,5-ジメトキシアニリン誘導体3を合成した(Scheme 3)。す



Scheme 3. Synthesis of 2,5-dimethoxyaniline derivatives 3 and 12

なわち、市販の入手容易な2,5-ジメトキシアニリン(9)に対して*o*-アセチルサリチロイルクロリド(10)をEt₃N存在下、THF溶媒中、室温で2時間反応を行い、2-[(2,5-ジメトキシフェニル)カルバモイル]フェニルアセテート(3)⁶⁾を定量的に得た。

また、3,5-ジメトキシアニリン誘導体3の2位の

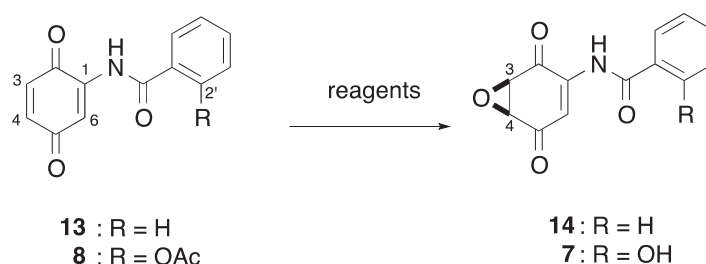
Table 1. Oxidation of dimethoxyaniline derivatives **3** and **12**

entry	substrate	hypervalent iodine(III) reagent (equiv.)	time (h)	yield (%)
1	12	PIDA (1.5)	23	46 (13)
2	12	PIDA (2.5)	19	66 (13)
3	12	PIFA (1.5)	24	21 (13)
4	12	PIFA (2.5)	17	41 (13)
5	3	PIDA (2.5)	18	24 (8)
6	3	PIFA (1.0)	2	43 (8)
7	3	PIFA (1.5)	1	52 (8)
8	3	PIFA (2.5)	1	49 (8)

アセチルオキシ基は、加水分解されやすいことが予想されるため、超原子価ヨウ素試薬による鍵反応の条件検討、および DHMDQ (**1**) の類縁体を合成する目的で、このアセタート基を持たないモデル化合物 **12** の合成も同時に行った。すなわち、**9** に対してベンゾイルクロリド (**11**) を先と同条件下、アミド形成反応を行い *N*-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンズアミド (**12**)^{10,11)} を定量的に合成した。

得られた 2,5-ジメトキシアニリン誘導体 **12** および **3** を用いてキノンへの変換を検討した (Table 1)。一般的に窒素置換基を有する芳香属化合物からキノンへの直接酸化法はほとんど報告例がない。¹²⁾ 我々は予備実験として、アシル体 **12** および **3** に対して一般的なキノンへの酸化剤である硝酸セリウム(IV) アンモニウム (CAN)、^{13,14)} 二酸化マンガ、¹⁵⁾ DDQ、¹⁶⁾ サルコミン/O₂、^{17,18)} Fremy 塩¹⁹⁾ などを用いて、それぞれ対応するキノン体 **13** および **8** への変換を試みたが、原料回収または複雑な混合物を与えるのみで望むキノン体は得られなかった。そこで、Moody ら⁹⁾ が報告している超原子価ヨウ素試薬であるジアセトキシヨードベンゼン (PIDA) およびビス (トリフルオロアセトキシ) ヨードベンゼン (PIFA) を用いて、キノンへの酸化反応に応用し、種々反応条件の検討を行った (Table 1)。まず、ベンゾイル基を有する 2,5-ジメトキシアニリン誘導体 **12** に対して 1.5 当量の

PIDA を用い、ごく少量の H₂O/MeOH (20 : 1) 溶媒中、室温で反応を行ったところ、長時間 (23 h) を要すものの望むキノン体 **13** が 46% の収率で得られた (entry 1)。また、PIDA を 2.5 当量用いた entry 2 では、反応時間の短縮 (19 h) と化学収率の向上 (66%) がみられた。一方、超原子価ヨウ素試薬として PIFA をそれぞれ 1.5 および 2.5 当量用いた entries 3, 4 では、各々 21% および 41% の収率でキノン体 **13** が得られ、更なる化学収率の向上はみられなかった。次に、*B* 環部の 2' 位にアセタート基を有するアシル体 **3** に対して、先の最適条件である PIDA を 2.5 当量用いた entry 5 では、望むキノン **8** は低収率 (24%) であった。そこで、PIFA をそれぞれ 1.0, 1.5 および 2.5 当量用いて検討した結果、entry 7 のように 1.5 当量用いたときに、中程度の収率 (52%) ではあるものの短時間 (1 h) で望む **8** が得られることが判明した (entries 6–8)。本反応では、2,5-ジメトキシアニリン (**9**) に対して PIDA および PIFA によるキノンへの酸化反応が進行しないことから、**9** の一級アミン部がこれらの超原子価ヨウ素試薬の反応性を妨げている可能性が示唆される。しかしながら、この一級アミン部にアシル基を導入した基質 **3** および **12** では、窒素原子上のローンペアが **9** より非局在化することにより望む酸化反応が進行し、キノン **8** および **13** が得られたと考えられる。また、基

Table 2. Regioselective epoxidation of **8** and **13**

entry	quinone	reagents (equiv.)	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	13	<i>t</i> -BHP/K ₂ CO ₃ (3/1)	THF	0	7	10 (14)
2	13	H ₂ O ₂ /K ₂ CO ₃ (1/1)	THF	rt	2	27 (14)
3	13	<i>m</i> CPBA/K ₂ CO ₃ (3/5)	CH ₃ CN	0	5	62 (14)
4	13	<i>m</i> CPBA/K ₂ CO ₃ (5/6)	CH ₃ CN	0	2	96 (14)
5	8	<i>m</i> CPBA/K ₂ CO ₃ (5/6)	CH ₃ CN	0	6	30 (7)

質 **12** では PIDA を用いた場合にキノン **13** が得られ、基質 **3** では PIFA を用いたときにキノン **8** が効率的に得られる。これは基質の A 環および B 環の電子密度の差に起因するものと考えられる。すなわち、B 環部の 2' 位にアセタート基を有する基質 **3** では、基質 **12** より B 環部の電子密度が若干高く、これにより超原子価ヨウ素試薬が B 環にも配位することにより反応性が低下していると考えられる。従って、PIDA より反応性の高い PIFA を用いた場合に、反応時間の短縮とキノン **8** の化学収率が向上したものと考えられる。

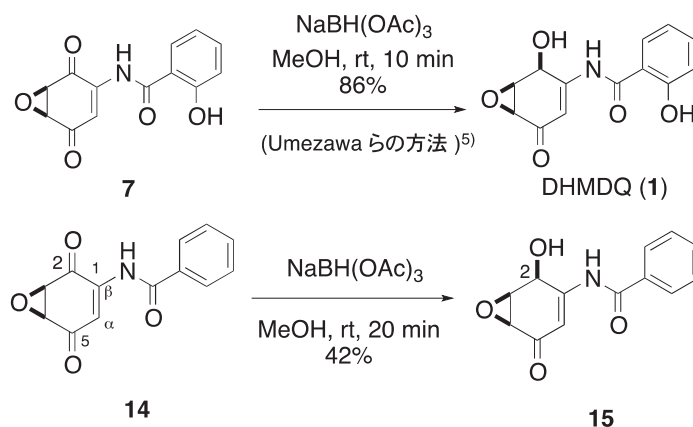
4. 位置選択的エポキシ化によるエポキシキノン **7** (DHMEQ の鍵中間体) および **14** の合成

キノン体 **8** および **13** が得られたので、次にキノンの 3,4 位の二重結合に対して、位置選択的なエポキシ化反応を検討した (Table 2)。まず、2' 位が無置換のモデル化合物であるキノン **13** に対して炭酸カリウム (K₂CO₃) 存在下、70% *t*-ブチルヒドロパーオキシド (*t*-BHP) (entry 1)、または、過酸化水素 (H₂O₂) 水溶液を用いて THF 溶媒中反応を行ったところ (entry 2)、H₂O₂ 水溶液を用いた entry 2 で低収率 (27%) ながら望むエポキシ体 **14** が得られた。本反応の位置選択性は、1 位のカルバモイル基の立体障害およびその窒素原子の電子効果により、1,6 位のオレフィンの反応性が低下するため、3,4 位のオレフィンに対して位置選択的にエポキシ化が進行したのと考えられる。一方、本反応では副生成物としてアミド部が加水分解された

化合物も同時に得られることから、本反応系を無水条件下で行えば化学収率が向上するのではないかと考えた。すなわち、entries 3 および 4 のように、*m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) を用い、脱水アセトニトリル (CH₃CN) 溶媒中、0°C 下反応を行った結果、*m*CPBA を 5 当量用いた entry 4 では、96% とほぼ定量的に望むエポキシキノン **14** を得ることに成功した。また、アセトキシ基を有する基質 **8** を用いて最適条件下で反応を行った場合 (entry 5)、位置選択的なエポキシキノンの形成と *O*-アセチル基が加水分解されたエポキシキノン **7** (30%) を一挙に得ることに成功した。本化合物は DHMEQ (**1**) の鍵中間体であり、既に梅澤らによって **1** へと変換されている。なお、基質 **8** を用いた本反応では種々条件検討を行ったものの、これ以上の化学収率の向上はみられなかった。これは、2' 位のアセチルオキシ基の電子的な要因により、アセチル基を保持した化合物およびアミド部が加水分解された化合物などの複雑な混合物を与え、分離精製が困難であったことが考えられる。

5. DHMEQ (**1**) の形式合成および新規類縁体 **15** の合成

先に得られたエポキシキノン **7** は、梅澤らの報告している方法⁵⁾により、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム [NaBH(OAc)₃] を室温で作用させることにより DHMDQ (**1**) に変換されているので、**1** の形式合成を達成したことになる (Scheme 4)。また、DHMEQ の新規類縁体 **15** の



Scheme 4. Formal synthesis of DHMEQ (1) and synthesis of DHMEQ analog 15

合成を行うため、エポキシキノン **14** をメタノール溶媒中、 NaBH(OAc)_3 を用いて、室温で 20 分反応を行ったところ、ジアステレオマーである α -アルコール体の生成が若干確認されるものの (2~3%), DHMEQ (1) の類縁体である **15** を 42% の収率で得ることに成功した。本反応の位置選択性に関しては、5 位のケトン部がそのエノンの β 位に相当する 1 位の窒素原子の電子供与性により反応性が低下しており、2 位のケトン部が位置選択的に還元されたと考えられる。また、立体選択性に関しては、エポキシ基の立体障害を避けるようにヒドリドが接近することにより、 β -アルコール体 **15** が得られたと考えられる。

6. 結論

DHMEQ (1) は、NF- κ B の核移行阻害活性を有しており、前立腺がん、膀胱がん、乳がん、骨髄腫およびヒト T 細胞白血病のがん細胞の増殖・生存を *in vitro* および *in vivo* の両方のレベルで抑制することから、新しい分子標的型の抗がん剤として期待されている化合物である。我々は、従来の合成法では困難とされてきた芳香環上に窒素置換基を有するジメトキシアニリン型の基質 **3** および **12** に対するキノンへの酸化反応を、超原子価ヨウ素試薬である PIDA および PIFA を用いて一段階で合成することに成功した。さらに、位置選択的なエポキシ化と位置および立体選択的な還元反応により、DHMEQ (1) の鍵中間体の合成を達成した。本合成法は、梅澤らの DHMEQ (1) の合成法と比較してほぼ同程度の総収率でありながら、反応工程数が 1 工程少ないことから、**1** の合成のみなら

ず **1** の類縁体合成に関しても有用な手法になると考えられる。さらに、本合成法を応用した DHMEQ (1) の新規類縁体である芳香環上の 2 位に水酸基を持たないデヒドロキシ DHMEQ (**15**) を 4 工程、総収率 27% で合成することに成功した。

実験の部

^1H 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL AL-400 (400 MHz) を使用し、重クロロホルム (7.26 ppm) を内部標準として測定した。各シグナルの分裂パターンは次のように略す。Singlet = s, doublet = d, triplet = t, multiplet = m, broad = br. ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL AL-400 (100 MHz) を使用し、重クロロホルム (77.05 ppm) を内部標準として測定した。赤外線吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-4100 により解析した。質量分析スペクトル (MS) は、JEOL JMX-DX 303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した。融点は、YANACO MP-500P を用いて測定した。また、融点はすべて未補正である。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck Kieselgel 60F plate を用いた。化合物の分離精製におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学シリカゲル 60N (spherical, neutral, 40-50)、関東化学シリカゲル (irregular, neutral, 63-200) を使用した。テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、およびアセトニトリルは、和光純薬より購入したテトラヒドロフラン (超脱水, 安定剤不含)、ジクロロメタン (脱水)、メタノール (脱水)、および

アセトニトリル (超脱水) をそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーにおける酢酸エチル, ヘキサン, ベンゼンは, 関東化学および, 純正化学より購入したものを使用した。その他の試薬および溶媒は, 購入したものを表記純度に従いそのまま使用した。

2-(2,5-Dimethoxyphenylcarbamoyl) phenyl acetate (3)⁶⁾

2,5-ジメトキシアニリン (9) (2.0 g, 13 mmol) の THF 溶液 (45 mL) に, Et₃N (3.64 mL, 26.1 mmol) と *o*-アセチルサリチロイルクロリド (10) (3.9 g, 19.5 mmol) を加えて, 室温で 2 時間攪拌した。反応終了後, 1M HCl (15 mL) 水溶液を加えて, 酢酸エチルで抽出 (3×50 mL) し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で分離精製し, 3 (4.1 g, 100%) を無色粉末晶として得た。

3: 無色粉末晶 m.p.: 82–85°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.60 (1H, dd, *J*=2.9, 8.7 Hz), 6.82 (1H, d, *J*=9.3 Hz), 7.16 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.35 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.50–7.54 (1H, m), 7.98 (1H, dd, *J*=1.4, 7.8 Hz), 8.31 (1H, d, *J*=2.9 Hz), 8.93 ppm (1H, brs). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.4, 55.2, 55.6, 106.1, 108.0, 110.2, 123.0, 125.9, 127.4, 127.9, 130.2, 131.8, 141.8, 147.5, 153.4, 162.3, 168.3 ppm. FT-IR (neat): 1771, 1670, 1601, 1534, 1476, 1219, 1177, 1045 cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z*: calcd for C₁₇H₁₇NO₅: 315.1107, found 315.1116 [M]⁺.

N-(2,5-Dimethoxyphenyl) benzamide (12)^{10,11)}

2,5-ジメトキシアニリン (9) (500 mg, 3.3 mmol) の THF 溶液 (45 mL) に, トリエチルアミン (Et₃N) (1.0 mL, 6.6 mmol) とベンゾイルクロリド (11) (0.6 mL, 5.0 mmol) を加えて, 室温で 2 時間攪拌した。反応終了後, 1M HCl (5 mL) 水溶液を加えて, 酢酸エチルで抽出 (3×15 mL) し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で分離精製し, 12 (849 mg, 100%) を無色粉末晶として得た。

12: 無色粉末晶 m.p.: 83–86°C. ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ: 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.60 (1H, dd, *J*=2.9, 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.48–7.56 (3H, m), 7.88 (2H, d, *J*=3.4 Hz), 8.29 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 8.59 ppm (1H, brs). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 55.6, 56.1, 105.8, 108.5, 110.5, 126.7 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 131.5, 134.9, 142.2, 153.7, 164.9 ppm. FT-IR (neat): 1670, 1601, 1531, 1497, 1474, 1217 cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z*: calcd for C₁₅H₁₅NO₃: 257.1052, found 257.1050 [M]⁺.

N-(3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl) benzamide (13)

N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンズアミド (12) (257 mg, 1 mmol) のメタノール-水 (9:1, 125 μL) の混合溶液にジアセトキシヨードベンゼン (PIDA) (805 mg, 2.5 mmol) を加えて, 室温で 19 時間攪拌し, 得られた反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で分離精製し, キノン体 13 (149 mg, 66%) を黄色粉末晶として得た。

13: 黄色粉末晶 m.p.: 107–112°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.77 (1H, dd, *J*=2.4, 9.7 Hz), 6.85 (1H, d, *J*=10.2 Hz), 7.51 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.60–7.64 (1H, m), 7.76 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 7.88 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 8.84 ppm (1H, brs). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 114.8, 127.2 (2C), 129.0 (2C), 132.9, 133.0, 133.1, 138.3, 138.4, 165.6, 182.7, 182.8 ppm. FT-IR (neat): 1699, 1645, 1595, 1508, 1488, 1327 cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z*: calcd for C₁₃H₉NO₃: 227.0582, found 227.0591 [M]⁺.

2-[(3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl) carbamoyl] phenyl acetate (8)

2-(2,5-ジメトキシフェニルカルバモイル)フェニルアセタート (3) (315 mg, 1 mmol) のメタノール-水 (9:1, 125 μL) の混合溶液にビス (トリフルオロアセトキシ) ヨードベンゼン (PIFA) (645 mg, 1.5 mmol) を加えて, 室温で 1 時間攪拌し, 得られた反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で分離精製し, キノン体 8 (148.9 mg, 52%) を黄色粉末晶として得た。

8: 黄色粉末晶 m.p.: 120–123°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 6.80–6.85 (2H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.38 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=6.3 Hz), 7.78 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, *J*=6.3 Hz), 9.56 ppm (1H, brs). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ : 21.1, 115.5, 123.5, 125.1, 126.4, 131.3, 133.2, 133.6, 138.2, 138.6, 148.3, 163.4, 168.4, 182.8, 187.9 ppm. FT-IR (neat): 1667, 1647, 1596, 1508, 1327, 1169 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: 285.0637, found 285.0644 $[\text{M}]^+$.

***N*-(2,5-Dioxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)benzamide (14)**

キノン体 **13** (50 mg, 0.2 mmol), 炭酸カリウム (K_2CO_3) (182.5 mg, 1.3 mmol) をアセトニトリル (CH_3CN) 溶媒 (14 mL) に溶解し, 0°C で *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) (190 mg, 1.3 mmol) を加えて, 同温で 2 時間攪拌した. 反応後, 1M HCl 水溶液 (5 mL) を加え, 酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した. さらに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去し, 残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で分離精製し, エポキシ体 **14** (53.4 mg, 96%) を淡黄色粉末晶として得た.

14: 淡黄色粉末晶 m.p.: 111–114 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.51 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.85–7.87 (2H, m), 8.65 ppm (1H, brs). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 52.4, 53.8, 115.5, 127.2 (2C), 129.0 (2C), 132.7, 133.1, 138.7, 165.7, 188.1, 190.9 ppm. FT-IR (neat): 2360, 1683, 1599, 1508, 1488, 1243 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$: 243.0532, found 243.0535 $[\text{M}]^+$.

***N*-(2,5-Dioxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)-2-hydroxy-benzamide (7)** ⁵⁾

キノン体 **8** (50 mg, 0.18 mmol), 炭酸カリウム (K_2CO_3) (152.8 mg, 1.1 mmol) をアセトニトリル (CH_3CN) 溶媒 (6 mL) に溶解し, 0°C で *m*CPBA (159 mg, 0.92 mmol) を加えて, 同温で 6 時間攪拌した. 反応後, 1M HCl 水溶液 (5 mL) を加え, 酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した. さらに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去し, 残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1) で分離精製し, エポキシ体 **7** (14.3 mg, 30%) を淡黄色粉末晶として得た.

7: 淡黄色粉末晶 m.p.: 208–211 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (1H, dd, $J=2.1, 3.6$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.96 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=2.5$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.85 (1H, brs), 11.14 ppm (1H, brs). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.8, 54.8, 115.5, 118.0, 118.9, 121.4, 132.1, 135.6, 141.0, 157.3, 166.1, 189.3, 192.6 ppm. FT-IR (neat): 2360, 1679, 1598, 1502, 1470 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_5$: 259.0481, found 259.0492 $[\text{M}]^+$.

***N*-(2-Hydroxy-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl)benzamide (15)**

エポキシキノン体 **14** (25 mg, 0.10 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し, 0°C で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (32.7 mg, 0.10 mmol) を加え 20 分攪拌した. 反応終了後, 水 (0.5 mL) を加え, 酢酸エチル (3×5 mL) で抽出し, 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去した. P-TLC (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で分離精製し, エポキシキノール体 **15** (10.5 mg, 42%) を無色粉末晶として得た.

15: 無色粉末晶 m.p.: 153–157 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (1H, dd, $J=2.0, 4.0$ Hz), 3.92 (1H, t, $J=3.5$ Hz), 4.97 (1H, s), 6.07 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.51 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.16 ppm (2H, d, $J=7.4$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 51.3, 53.1, 67.5, 96.8, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 130.1, 134.1, 156.1, 166.2, 190.1 ppm. FT-IR (neat): 1654, 1617, 1519, 1491, 1259, 1205 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: 245.0688, found 245.0682 $[\text{M}]^+$.

REFERENCES

- 1) Matsumoto N., Ariga A., To-e S., Nakamura H., Agata N., Hirano S., Inoue J., Umezawa K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 865–869 (2000).
- 2) Matsumoto N., Iinuma H., Sawa T., Takeuchi T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2945–2948 (1998).
- 3) Matsumoto N., Tsuchida T., Umekita M., Kinoshita N., Iinuma H., Sawa T., Hamada M., Takeuchi T., *J. Antibiotics*, **50**, 900–905 (1997).
- 4) Matsumoto N., Iinuma H., Sawa T., Takeuchi T., Hirano S., Yoshioka T., Ishizuka M., *J. Antibiotics*, **50**,

- 906–911 (1997).
- 5) Matsumoto G., Namekawa J., Muta M., Nakamura T., Bando H., Tohyama K., Toi M., Umezawa K., *Clin. Cancer Res.*, **11**, 1287–1293 (2005).
- 6) Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O., Umezawa K., *Tetrahedron*, **60**, 7061–7066 (2004).
- 7) Hamada M., Niitsu Y., Hiraoka C., Kozawa I., Higashi T., Shoji M., Umezawa K., T. Sugai, *Tetrahedron*, **66**, 7083–7087 (2010).
- 8) Niitsu Y., Hakamata M., Goto Y., Higashi T., Shoji M., Sugai T., Umezawa K., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 4635–4641 (2011).
- 9) Nawrat C. C., Lewis W., Moody C. J., *J. Org. Chem.*, **76**, 7872–7881 (2011).
- 10) Lyon M. A., Lawrence S., Williams D. J., Jackson Y. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 437–442 (1999).
- 11) Fors B. P., Dooleweerd K., Zeng Q., Buchwald S. L., *Tetrahedron*, **65**, 6576–6583 (2009).
- 12) Whiteley C. G., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1221–1227 (2002).
- 13) Wipf P., Kim Y. T., Jahn H., *Synthesis*, 1549–1561 (1995).
- 14) Ali M. H., Niedbalski M., Bohnert G., Bryant D., *Synth. Commun.*, **36**, 1751–1759 (2006).
- 15) Errazuriz B., Tapia R., Valderrama J. A., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 819–822 (1985).
- 16) Kato M., Kasai M., Shiraki K., Furuichi K., Miwa T., *Chem. Lett.*, **16**, 669–672 (1987).
- 17) Sakurai J., Oguchi T., Watanabe K., Abe H., Kanno S., Ishikawa M., Katoh T., *Chem. Eur. J.*, **14**, 829–837 (2008).
- 18) Suzuki A., Nakatani M., Nakamura M., Kawaguchi K., Inoue M., Katoh T., *Synlett*, 329–332 (2003).
- 19) Deya F. M., Dopico M., Raso A. G., Morey J., Saa J. M., *Tetrahedron*, **43**, 3523–3532 (1987).