Anthracyclinone 類の合成研究 (第 10 報¹⁾) Methyl 2-(1-Acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate の合成

堀井善一，伯水英夫，重内利明，花岡美代次，百瀬雄章
大阪大学薬学部²⁾

Synthetic Studies on Anthracyclines. X.¹⁾ Synthesis of Methyl 2-(1-Acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate

ZEN-ICHI HORII, HIDEO HAKUSUI, TOSHIAKI SHIGEUCHI,
MIYOJI HANAOKA and TAKEFUMI MOMOSE
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University²⁾

(Received June 7, 1971)

Methyl 2-(1-acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate (XII) and 2-(3-oxobutyl)phenylacetonitrile (XVIII), the model intermediates for the construction of the AB-ring system in anthracyclinones, were synthesized. Attempted cyclization of XII and XVIII under the condition according to the Brockmann's procedure was unsuccessful.

A 環が脂環状である anthracyclinone 類³⁾ の全合成はいまだ報告されていない. Anthracyclinone 類の合成研究の一環として, これらのうち, A 環上 10 位にエステル基を有する脂環状 anthracyclinone 類, すなわち yaklavivone (I),⁴⁾ 7-deoxyaklavivone (II),⁵⁾ ϵ -pyrromycinone (III), ζ -pyrromycinone (IV),^{6,7)} ϵ -rhodomycinone (V),^{8,9)} ζ -rhodomycinone (VI),⁹⁾ ϵ -isorhodomycinone (VII),¹⁰⁾ ζ -isorhodomycinone (VIII),¹¹⁾ などの全合成を目的としてその合成経路の検討を行なった.

Chart 1

- 1) Part IX: Z. Horii, Y. Matsumoto, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1245 (1971).
- 2) Location: 6-5 Toneyama, Toyonaka, Osaka.
- 3) H. Bröckmann, *Fortshr. Chem. Org. Naturstoffe*, **21**, 121 (1963).
- 4) J.J. Gordon, L.M. Jackman, W.D. Ollis, I.O. Sutherland, *Tetrahedron Letters*, **1960**, 28.
- 5) K. Eckardt, *Chem. Ber.*, **100**, 2561 (1967).
- 6) H. Bröckmann, W. Lenk, *Chem. Ber.*, **92**, 1880 (1959).
- 7) H. Brockmann, W. Lenk, *Naturwissenschaften*, **47**, 134 (1960).
- 8) H. Brockmann, B. Franck, *Chem. Ber.*, **88**, 1792 (1955).
- 9) H. Brockmann, H. Brockmann, Jr., *Chem. Ber.*, **94**, 2681 (1961).
- 10) H. Brockmann, P. Boldt, *Naturwissenschaften*, **47**, 134 (1960).
- 11) H. Brockmann, P. Boldt, *Chem. Ber.*, **94**, 2174 (1961).

methyl 2-(1-acetoxy-3,3-ethylenedioxybutyl)phenylacetate (XXII) とし, ついで, アセトン中パラトルエンスルホン酸を触媒とし室温で 24 時間放置して脱ケタール化し methyl 2-(1-acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate (XII) を得ることができた. これを Brockmann らの方法に従い, ピリジン-トリエチルアミン (1:1) 中 60°, 2 時間または室温 24 時間という条件でアルドール縮合を試みたが, 目的とする閉環体 (X) は得られず, アセトキシル基の脱離によって二重結合を生じて methyl 2-(3-oxo-1-butenyl)phenylacetate (XXIII) を得るにとどまった. 一方, XVIII についても Brockmann らの方法に従い, ピリジン-トリエチルアミン (1:1) 中室温, 60°, 80°, でそれぞれ 6 時間反応させるという条件でアルドール縮合を試みたが, 目的とする閉環体 (XI) は得ることができず, 原料回収に終わった. われわれの合成したモデル化合物が Brockmann らの閉環条件でアルドール閉環しない理由に関しては, B 環以下の構造の違いによる因子も考えられ検討中であるが, このような経路による anthracyclinone 類の効率のよい A 環合成に対して困難さを示唆するものとも考えられる.

実験の部¹⁶⁾

3,3-Ethylenedioxy-1-butanal¹⁵⁾ (XIII) 3,3-Ethylenedioxy-1-butanol¹⁷⁾ (30 g, 0.23 mole) と DCC (75 g, 0.36 mole) を DMSO (280 ml) にとかし, オルトリン酸 (1.4 g, 0.014 mole) の DMSO (70 ml) 溶液を加え, 室温で 10 時間攪拌, 反応混合物にシュウ酸 (21 g, 0.21 mole) のメタノール (50 ml) 溶液を加え, 室温で 30 分間攪拌, さらに酢酸エチル (350 ml) を加えて析出した結晶を濾去し, この結晶は酢酸エチル (40 ml × 2) で洗う. 濾液と洗液とを合わせ, 氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和後, 有機層を 3 回水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去して油状物質 33.5 g を得た. 減圧蒸留すると bp 87—90° (13 mmHg) の無色油 20.5 g (69%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{COI}}$ cm⁻¹: 1750 (C=O). Semicarbazone: mp 203—204° (メタノールから再結晶). Anal. Calcd. C₇H₁₃O₃N₃ (semicarbazone): C, 44.91; H, 7.00; N, 22.45. Found: C, 45.05; H, 6.95; N, 22.41.

2-(3,3-Ethylenedioxy-1-hydroxybutyl)-N,N-dimethylbenzylamine (XIV) 常法に従って Li (1.25 g, 0.18 mole), *n*-C₄H₉Br (12.33 g, 0.09 mole) と無水エーテル (80 ml) とから調製した *n*-C₄H₉Li のエーテル溶液¹⁸⁾ に, N,N-dimethylbenzylamine (10.1 g, 0.075 mole) の無水エーテル (80 ml) 溶液を加え, 密栓して室温で 24 時間放置する. 反応混合物に XIII (8 g, 0.062 mole) の無水エーテル (20 ml) 溶液を加え, 再び密栓して室温で 24 時間放置する. 反応混合物に反応液とほぼ同量の水を加え, 1 時間攪拌, 有機層を分取し, 水層をエーテル (50 ml × 2) で抽出, エーテル抽出層を飽和食塩水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を留去して, 油状物質 20.5 g を得た. これを減圧蒸留して無色油状の XIV, bp 133—135° (0.02 mmHg), を得た. 収量 6.7 g (34%, N,N-dimethylbenzylamine から). Anal. Calcd. C₁₅H₂₃O₃N: C, 67.89; H, 8.74; N, 5.28. Found: C, 67.93; H, 8.71; N, 5.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{COI}}$ cm⁻¹: 3509 (OH). Mass Spectrum *m/e*: 265 (M⁺), 220, 178, 164, 138, 91, 87, 58, 46, 43.

2-(3,3-Ethylenedioxy-1-hydroxybutyl)-N,N-dimethylbenzylamine Methiodide (XV) XIV (5 g, 0.02 mole) を MeI (10 g, 0.07 mole) と MeCN (50 ml) 中, 2 時間加熱還流, 溶媒を留去し, アメ状物質 7.8 g を得た. これをベンゼンで洗い, ベンゼン-エタノール (2:1) の混液から再結晶して mp 102—105° の無色針状晶として XV 7.2 g (90%) を得た. Anal. Calcd. C₁₆H₂₆O₃NI: C, 47.18; H, 6.43; N, 3.44. Found: C, 46.99; H, 6.49; N, 3.32.

2-(3,3-Ethylenedioxy-1-hydroxybutyl)phenylacetoneitrile (XVI) XV (2 g, 0.005 mole) を粉末状シアンカリ (3 g, 0.05 mole) と MeCN (35 ml) 中, 48 時間還流攪拌した後, MeCN を留去してアメ状物質 5.1 g を得た. これをクロロホルム (30 ml × 3) で抽出し, 不溶のシアンカリを除去する. クロロホルム抽出液を合わせた後クロロホルムを留去してアメ状物質 1.95 g を得た. これをベンゼン (50 ml) で洗い不溶の結晶性原料 (XV) 1.1 g を除去する. ベンゼン層を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, ベンゼンを留去して暗褐色油状物質 0.6 g を得た. 減圧蒸留して XVI の無色油状物質, bp 151° (0.001 mmHg), 0.5 g (41% (消費された原料より計算して 92%)) を得た. Anal. Calcd. C₁₄H₁₇O₃N: C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 67.70; H, 6.81, N, 5.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{COI}}$ cm⁻¹: 3580 (OH), 2249 (C≡N). Mass Spectrum *m/e*: 247 (M⁺), 232, 160, 148, 128, 87.

XVI の脱ケタール化反応 [2-(3-Oxo-1-butenyl)phenylacetoneitrile (XVII)] XVI (2 g, 0.008 mole) の無水アセトン (30 ml) 溶液に, パラトルエンスルホン酸 (0.1 g, 0.005 mole) を加え, 室温で 48 時間放置後減圧下アセトンを留去して油状物質 2.1 g を得た. クロロホルム (45 ml) に溶解, 水洗, ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄, 再び水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥, クロロホルムを留去し油状物質 1.8 g を得た. 減圧蒸留して XVII の無色油, bp 156° (0.01 mmHg), 1.5 g (定量的) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2247 (C≡N), 1672 (C=O), 1616

16) 融点は末補正, スペクトル類は次の機器で測定. Mass Spectrum: 日立 RMU-6D. NMR: 日立 H-6013.

17) L. Willmann, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 2151 (1949).

18) H. Gilman, J.W. Morton, Jr., "Organic Reactions," Vol. 8, 1954, p. 258.

(C=C). Semicarbazone: mp 208° (メタノールから再結晶). *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{14}ON_4$ (semicarbazone): C, 64.44; H, 5.82; N, 23.13. Found: C, 64.53; H, 5.78; N, 22.94.

2-(3-Oxobutyl)phenylacetonitrile (XVIII) XVII (0.2 g, 0.001 mole), 5% Pd-C (150 mg), メタノール (20 ml) の混合物を水素気流中 1.5 時間振盪して水素 25 ml を吸収した. 触媒を濾去し, メタノールを留去して, 淡黄褐色油状物質 185 mg を得た. 減圧蒸留して XVIII の無色油, bp 181° (5 mmHg), 160 mg (79%) を得た. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{13}ON$: C, 76.97; H, 7.00; N, 7.48. Found: C, 76.75; H, 7.18; N, 7.68. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: cm^{-1} : 2250 (C=N), 1713 (C=O).

XVI の加水分解 [2-(3,3-Ethylenedioxy-1-hydroxybutyl)phenylacetic Acid δ -Lactone (XX) の生成] XVI (0.5 g, 0.002 mole), KOH (1 g, 0.02 mole), メタノール (11 ml), 水 (13 ml) の混合溶液を 30 時間加熱還流, メタノールを留去し, 氷冷下, 濃塩酸で酸性とし, クロロホルム (20 ml $\times$ 3) で抽出, 抽出液を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 常圧で溶媒を留去すると無色結晶 0.4 g が残留する. メタノールから再結晶して XX の無色板状結晶, mp 92—93°, 393 mg (78%) を得た. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{16}O_4$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.55; H, 6.62. IR $\nu_{\max}^{KBr}$: cm^{-1} : 1733 (C=O). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.56 (3H, singlet, CH_3), 7.72 (2H, doublet, $J=7$ cps, $-CH_2-CO-$), 6.32 (2H, singlet, $Ar-CH_2-CO-$), 6.05 (4H, singlet, $-O-CH_2-CH_2-O-$), 4.45 (1H, triplet, $J=7$ cps, $Ar-CH-O-$), 2.5 (4H, multiplet, aromatic H).

Methyl 2-(3,3-Ethylenedioxy-1-hydroxybutyl)phenylacetate (XXI) XVI (0.5 g, 0.002 mole), KOH (1 g, 0.02 mole), メタノール (13 ml), 水 (13 ml) の混合溶液を 30 時間加熱還流し, メタノールを留去した後, 水層を氷冷下, 20% 塩酸で酸性とし, クロロホルム (20 ml $\times$ 3) で抽出, 水洗後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, クロロホルムを室温で減圧留去すると黄色アメ状物質 0.4 g が得られた. 過剰のジアゾメタンを含むエーテル溶液 (40 ml) を加え, 氷冷下一夜放置し, エーテルを減圧下留去すると, 油状物質 0.4 g が残留した. これをシリカゲル-クロロホルムのカラムクロマトで精製して XXI の無色油 0.37 g (73%) を得た. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: cm^{-1} : 3430 (OH), 1720 (C=O). Mass Spectrum m/e : 280 (M^+), 265, 87. 減圧蒸留 [bp 160° (0.12 mmHg)] するとラクトン体 XX となる. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{16}O_4$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.71; H, 6.60.

Methyl 2-(1-Acetoxy-3,3-ethylenedioxybutyl)phenylacetate (XXII) XXI (3 g, 0.013 mole), ピリジン (7.1 g, 0.08 mole), 無水酢酸 (6.2 g, 0.06 mole) の混合物を室温で 24 時間放置し, 溶媒を減圧下留去すると暗赤色油状物質 3.1 g が残留した. これをシリカゲル-クロロホルムのカラムクロマトで精製して XXII の無色油 2.6 g (68%) を得た. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{22}O_6$: C, 63.34; H, 6.88. Found: C, 63.15; H, 6.80. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: cm^{-1} : 1740 (C=O, broad). Mass Spectrum m/e : 322 (M^+), 307, 279, 247, 87, 43.

Methyl 2-(1-Acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate (XII) XXII (2.3 g, 0.007 mole), *p*-トルエンスルホン酸 (0.06 g, 0.0003 mole), アセトン (25 ml) の溶液を室温で 24 時間放置, 溶媒を減圧で留去, 暗赤色油状物質 2.38 g を得た. これをクロロホルム (35 ml) に溶解, 水洗, 無水硫酸ナトリウム乾燥, クロロホルムを留去して得た褐色油状物質 2.1 g を, シリカゲル-クロロホルムのカラムクロマトで精製して XII の無色油 1.7 g (98%) を得た. さらに蒸留 [bp 140—141° (0.04 mmHg)] で精製した. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{18}O_5$: C, 64.73; H, 6.52. Found: C, 64.85; H, 6.52. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: cm^{-1} : 1760, 1748, 1715 (C=O). Mass Spectrum m/e : 278 (M^+), 260, 247, 219, 161, 145, 117, 43. NMR ($CDCl_3$) τ : 8.03 (3H, singlet, $-COCH_3$), 7.84 (3H, singlet, $-COCH_3$), 7.20 (1H, doublet of doublets, $J=17, 4.5$ cps), 6.82 (1H, doublet of doublets, $J=17, 8.5$ cps, $>CH-CH_2-CO-$); 6.32 (3H, singlet, $-COOCH_3$), 6.25, 5.81 (2H, AB quartet, $J=16$ cps, $Ar-CH_2-COOCH_3$), 3.68 (1H, doublet of doublets, $J=8.5, 4.5$ cps, $-CHOAc$), 2.70 (4H, multiplet, arom. H).

XII の閉環の試み [Methyl 2-(3-Oxo-1-butenyl)phenylacetate (XXIII)] XII (2 g, 0.01 mole), ピリジン (8 g, 0.1 mole), トリエチルアミン (10 g, 0.1 mole) の溶液を 60° で 3 時間加熱, 減圧下溶媒を留去, 油状物質 1.7 g を得た. シリカゲル-クロロホルムのカラムクロマトで精製して XXIII の無色油 1.6 g (96%) を得た. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: cm^{-1} : 1745, 1680 (C=O), 1620 (C=C). Semicarbazone: mp 179—180° (メタノールから再結晶). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{17}O_3N_3$ (semicarbazone): C, 61.08; H, 6.22; N, 15.26. Found: C, 61.35; H, 6.23; N, 14.99.

XVIII の閉環反応の試み XVIII (0.5 g, 0.0026 mole) をピリジン (2 g, 0.025 mole), トリエチルアミン (2.5 g, 0.025 mole) の溶液に加え, 室温, 6 時間; 60°, 6 時間; 80°, 6 時間という 3 種類の条件で反応を行なった. いずれの場合も, 溶媒を留去し, 残留物の赤外線吸収スペクトル, 薄層クロマトの結果から原料回収であることを確認した.