

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5,8-ジオン系抗腫瘍活性天然物
の部分合成による新規制がん剤の創製

Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-5,8-diones as Tricyclic
Model of Anticancer Natural Products along with Cytotoxicity Profile

平成 24 年度入学

中井 啓陽 (Nakai, Keiyo)

指導教員

齋藤 直樹

目次

序論	1
第一章 レニエラマイシン G 左半部モデルの構築	
第一節 1,3-トランス体から 1,3-シス体への変換	12
第二節 レニエラマイシン G 左半部モデル化合物の合成	18
第三節 サフラマイシン側鎖を持つモデル化合物の合成	24
第二章 1,3-トランス体左半部モデル化合物の改良合成	
第一節 レニエラマイシン部分モデル化合物の合成	28
第二節 サフラマイシン側鎖を持つモデル化合物の合成	31
第三章 アミノニトリル官能基を有する左半部モデルの合成	
第一節 レニエラマイシン M 左半部モデルの合成	34
第二節 サフラマイシン A 左半部モデルの合成	55
第三節 サフラマイシン A 左半部モデルの改良合成	69

第四章 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5,8-ジオンの新

しい反応の発見

第一節 光に誘起されたメチレンジオキシ架橋形成によるレニ

エラマイシン T 左半部モデルの合成 78

第二節 *p*-キノン環の還元的アセチル化に伴う 3,4-位脱水素化

反応の発見 83

第五章 三環系モデル化合物の細胞毒性試験 89

結語 93

実験の部 98

参考文献 327

序論

最近、わが国における死因別死亡原因として“がん”がずば抜けて多い。年次推移をみてもがんは上昇を続けており、1981年以来、死因順位の第一位の座を占め続けている。

がんは何故、どのようにして発症するのか。どうすれば、根治が難しい患者さんの肉体的・精神的苦痛を軽減して、QOLを上昇させることが出来るのだろうか。この命題の解明に向けて世界中の科学者たちが熾烈な競争を繰り広げてきた。栄光、挫折、歓喜、落胆、情熱、嫉妬、プライド、様々な情念と個性が渦巻き交差しながら飛躍的に発展してきた医学の恩恵を受け、今日、がんは必ずしも不治の病ではなくなっている。しかしながら、現在使用されている化学療法剤の多くは重篤な副作用を伴うなどの問題点を抱えている。臨床の現場では副作用が軽減された効果的治療薬の開発が切望されており、そのような目的を達成するための創薬基礎研究が精力的に展開されている。

さて 1970 年代半ば、千葉大学の新井正教授のグループは京都、山科の土壌から採集した放線菌採集した放線菌 *Streptomyces lavendulae* No.314 の微量二次代謝産物としてサフラマイシン A (Fig. 1) をはじめとする二重分子イソキノリンキノン抗生物質を単離した。¹⁾ 中でも、サフラマイシン A は免疫細胞に影響を与えない特徴ある制がん活性を示すことから、その新奇的な構造と特色ある生理活性は様々な領域の研究者の注目を集めた。

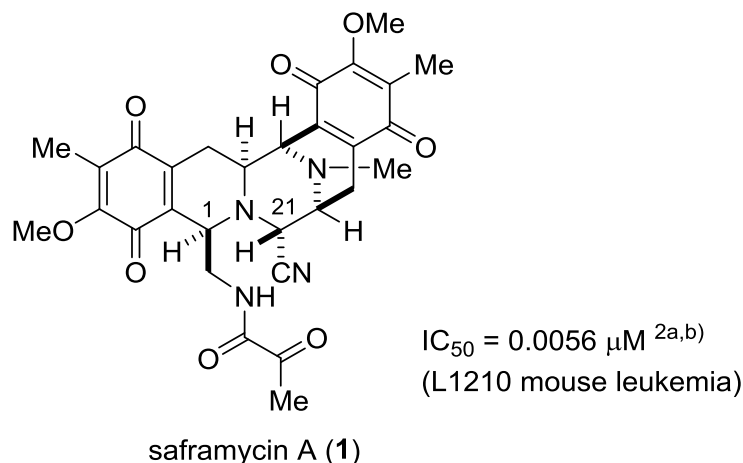


Fig. 1

一方、サフラマイシン類の発見と平行して米国の **Faulkner** らはメキシコ東側太平洋沿岸に生息する青色海綿 *Reniera* sp. のメタノール抽出液から一群のレニエラマイシン系微量海洋天然物の単離に成功し^{3a)}、さらに探索研究を継続して展開した結果、レニエラマイシン E と F の発見に至った (Fig. 2)。^{3b)} これら天然物はサフラマイシンと 1 位側鎖の置換基が異なるものの、立体配置を含めた基本骨格は同一である。当研究室では、2001 年からタイ国チュラロンコーン大学薬学部協力のもと、タイ国に生息する海洋生物が生産する生物活性アルカロイドの探索研究を精力的に展開し、2003 年にはバンコク東側に位置するチョンブリ地方のシーシャン島沿岸に生息する青色海綿 *Xestospongia* sp. のメタノール抽出液にレニエラマイシン類が存在していることを明らかにした。さらに、このメタノール抽出液を KCN 前処理して含有アルカロイドを安定誘導化することによりレニエラマイシン M をはじめとする海洋天然物をグラムスケールで獲得することに成功した (Fig. 2)。⁴⁾

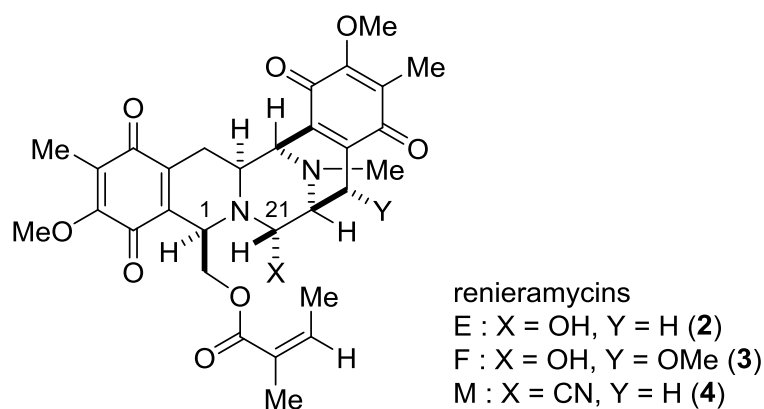


Fig. 2

すでに、本系天然物の抗腫瘍活性発現機構が提唱されている。すなわち、サフラマイシン A やレニエラマイシン E, F, M 、さらにエクチナサイジン類に共通して存在する C21 位のシアノ基や水酸基の存在が活性発現には必須であり、C21 位炭素に隣接する窒素原子の電子供与により脱離して生じるイミニウムイオンが求電子剤として DNA のグアニン塩基をアルキル化して DNA の合成を阻害する (Chart 1)。⁵⁾

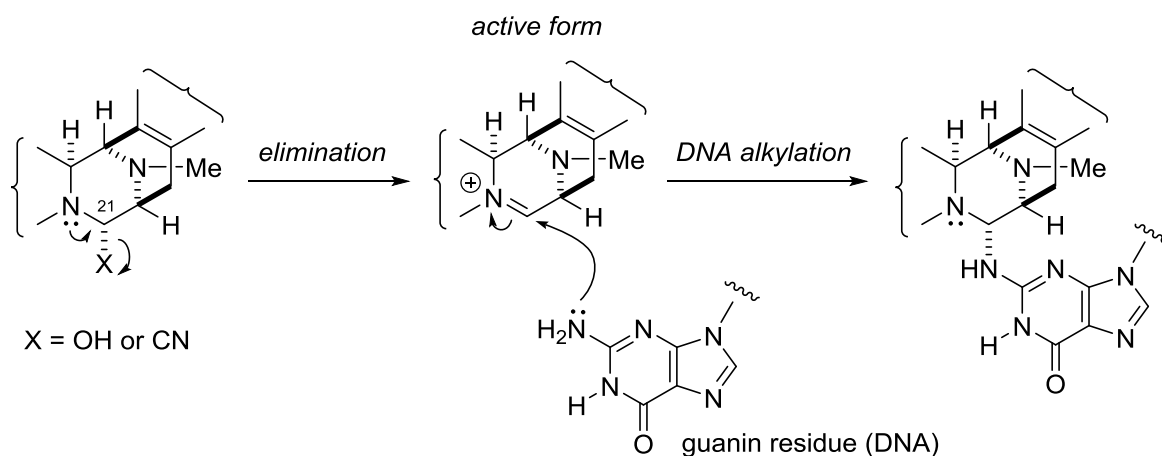


Chart 1

一方、レニエラマイシン系海洋天然物の中には C21 位にラクタムカルボニル基を持つものが見出されている (Fig. 3)。例えば、1982 年に Faulkner らがメキシコ東岸で採集した青色海綿 *Reniera* sp. のエタノール抽出液から見出したレニエラマイシン C と D は C21 位ラクタムタイプの海洋天然物である。しかし、天然物の量的確保が困難であったため、残念ながら創薬研究につながる有用な情報を提供することは出来なかった。^{3a)} 一方、1992 年 Davidson らはフィジー諸島沿岸で採集した青色海綿 *Xestospongia caycedoi* のクロロホルム抽出部よりレニエラマイシン G を極微量二次代謝産物として見出した。彼らは、各種機器スペクトルの詳細な解析からその構造を明らかにするとともに、抗腫瘍活性を示すことを報告した。⁶⁾ さらに、2000 年になり Pettit らはモルジブ共和国の沿岸域で採集した青色海綿 *Cribrochalina* sp. の二次代謝産物として、本系天然物の、3,4 位が脱水素化されたクリブロスタチン 4 を見出し、抗腫瘍活性を示すことを報告した。⁷⁾

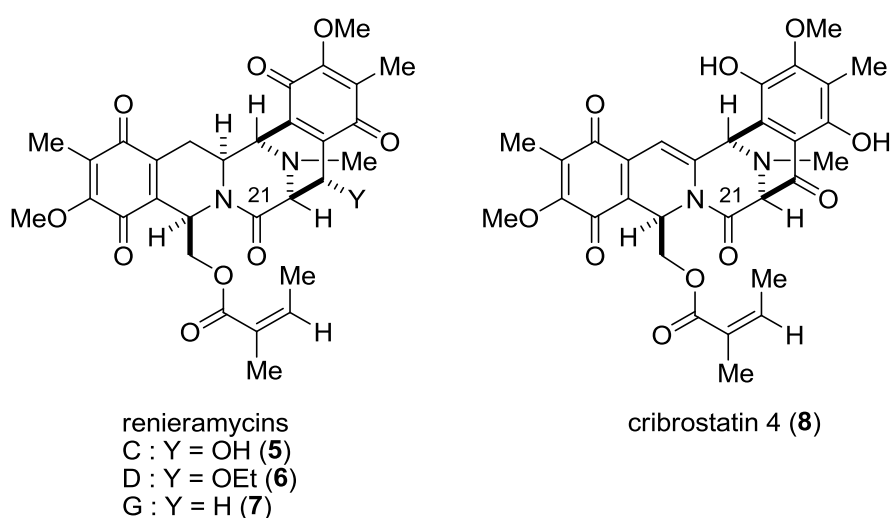


Fig. 3

これら天然物の C21 位はラクタムカルボニル基であり、脱離によるイミニウムイオンの形成は困難である。そのため前述に示した活性発現機構を当てはめることはできない。従って、C21 位にカルボニル基をもつ化合物群の生物活性発現には新たな機構が潜んでいる可能性が高い。

ところで、これらレニエラマイシン類やサフラマイシン類は、すでに 80 以上の国々で臨床使用が承認された軟部肉腫の治療薬エクチナサイジン 743 (一般名; トラベクテジン, 欧州販売名; Yodelis®) の部分構造を保持している (Fig. 4)。⁸⁾ ET-743 は既存の制がん剤に耐性を示す重篤ながんに対して治療効果を示す新しいタイプの抗がん剤である。ET-743 は、わが国では大鵬薬品工業株式会社が 2009 年 3 月に、スペインのファルママル社と開発・販売に関するライセンス契約を結び、国内における使用承認をめざして臨床試験を精力的に展開している。

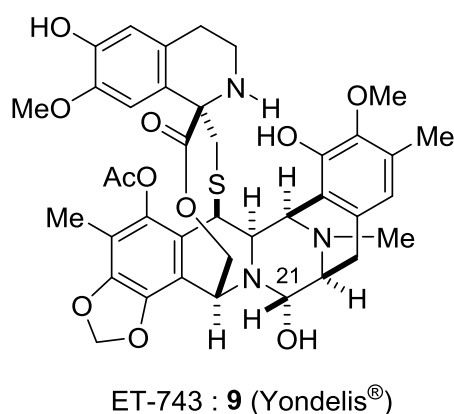


Fig. 4

しかし、エクチナサイジンやレニエラマイシン類の起源生物の生息域は限定されており、また標的分子の化学安定性が低く、天然からごく微量でしか供給できないことに加え、その複雑な化学構造ゆえに純合成による大量供給も容易ではない。現在 ET-743 の供給は、培養により大量供給可能なサフラシン B から Corey らの全合成経路^{9a)}を基盤とした 20 工程を超える半合成^{9b)}に依存しており、決して社会的ニーズに十分にえられるものではない。

そこで当研究室では、本系天然物の共通基本骨格を右半部と左半部にわけ、それぞれを合成してそれらの生物活性を天然物と比較検討する事により、活性発現に必要な構造単位を特定し、新たな低分子制がん剤の創製につなげることとした (Fig. 5)。

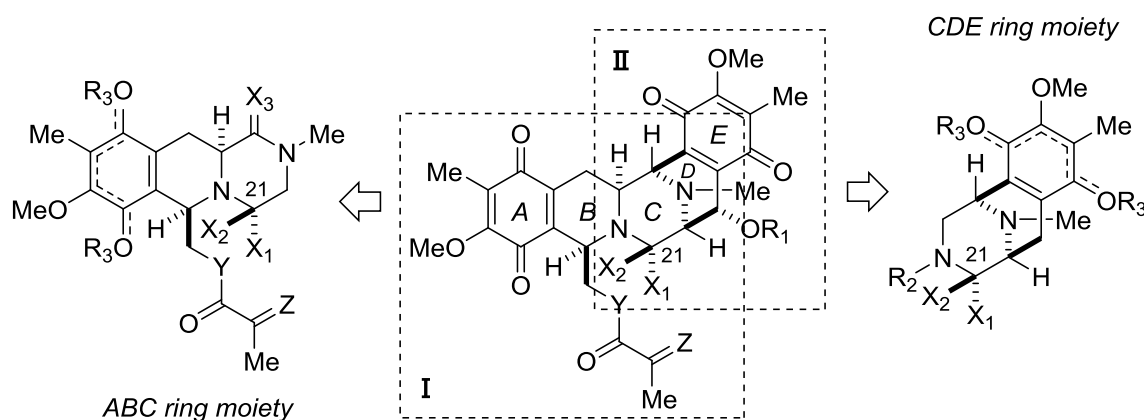


Fig. 5

すでに当研究室では、右半部に相当する CDE 環系モデル化合物の網羅的な合成と生物活性の評価に関する創薬研究を精力的に展開した結果、天然物の 21 位に相当する位置にシアノ基を持つ場合

に活性が強く、E 環が *p*-キノンの場合に活性が増強する事などを明らかにした。¹⁰⁾ しかし、左半部に相当する ABC 環系モデル化合物の合成は断片的なものであり、本系天然物を創薬リードとする新規制がん剤開発の方向性を提示出来る研究成果はほとんど見られない。

例えば当研究室では、ベンズアルデヒド誘導体 **10** と光学活性 diisopropyl α -aminoadipate (**11**) から **12** を経て、そのラクタムカルボニル基の部分還元続くシアノ化によりサフラマイシン A 左半部モデル化合物 **14** および 4-*epi* **14** を合成した (Chart 2)。本化合物は細胞毒性に必要とされるアミノニトリル構造やキノン環を有しているにも関わらず弱い抗腫瘍活性しか示さなかった。¹¹⁾

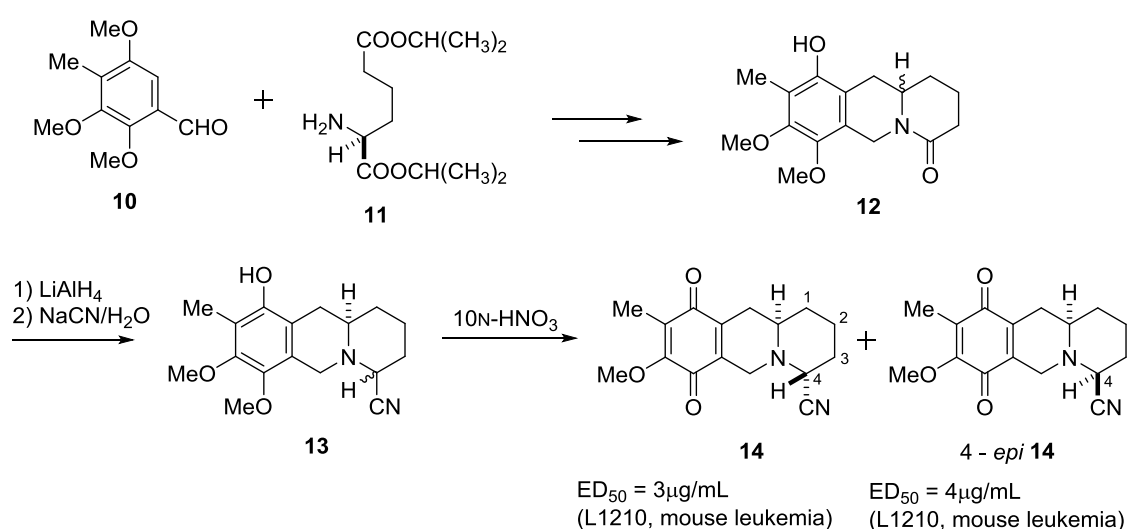


Chart 2 : Synthesis of simple model compounds
of saframycin A ¹¹⁾

一方、1994 年に相模中央研究所の寺島らは、サフラマイシンの部分構造を保持した抗がん抗生物質キノカルシンの部分モデル化

化合物として、アリールブロミド **15** とトレオース誘導体 **16** から **18** の簡便な合成に成功したが、生物活性に関する情報は提供されていない (Chart 3)。¹²⁾

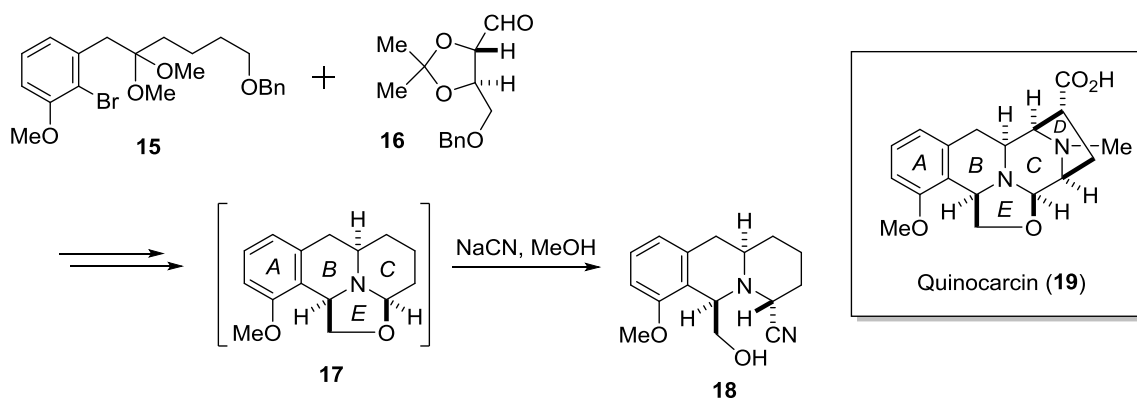


Chart 3 : Synthetic studies on Quinocarcin and its related compounds by Terashima ¹²⁾

さらに当研究室では、新たなサフラマイシン A 左半部モデル化合物として 6/6/5 縮環形モデルを合成した (Chart 4)。まず、ベンズアルデヒド誘導体 **20** と diisopropyl glutamate **21** から **22** を経て **23** および 3-*epi* **23** を構築した。しかしながら、これらのモデル化合物においても細胞毒性はほとんど示さなかった。¹³⁾

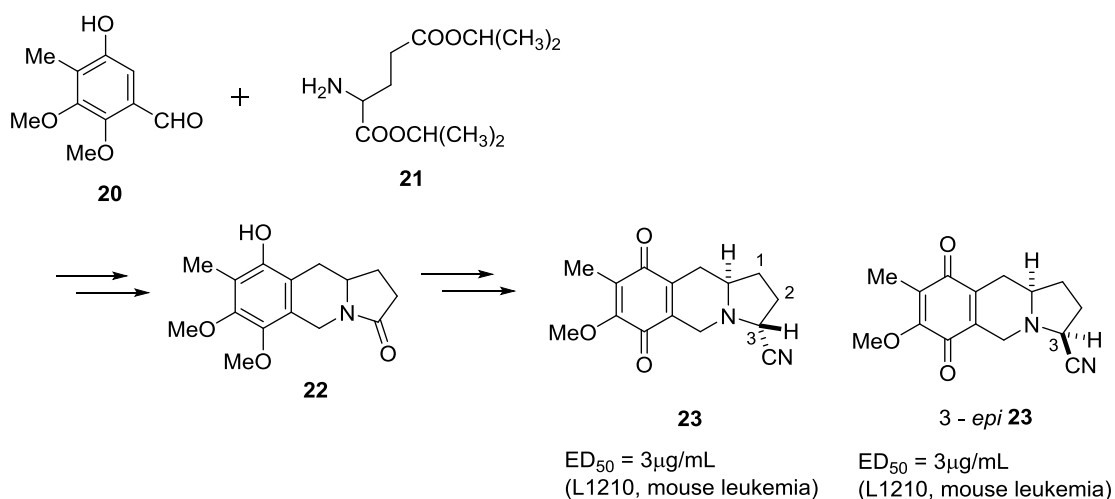


Chart 4 : Synthesis of simple model compounds
of saframycin A ¹³⁾

さて、2000年代に入り Avendaño らは本系天然物の合成研究に本格的に参入した。^(14a-c) 彼らは、ベンズアルデヒド誘導体 **24** と無水グリシンジアセタート (**25**) を縮合させ **26** に変換後、Pictet-Spengler 反応で 1,3-*cis* 型三環形モデルを合成し、**27** が強い細胞毒性を示すことを見出した (Chart 5)。彼らは、立体化学の相違が活性発現に与える影響に興味をもち、DMAP にてエノラートを経て 3 位を立体反転させ、3-*epi* **27** を得た。この 3-*epi* **27** の活性が **27** に比べて低いことから、1,3-*cis* の立体配置に固定した上で、構造活性相関研究をさらに展開した。その結果、2 位窒素官能基を Boc 基に変更した **28** が、ヒト肺がん細胞株に選択毒性を示すこと、さらにベンジル基やプロピル基のようなアルキル基に替えた **31** や **30** では細胞毒性がそれぞれ 1/10、1/100 に低下することなどを明らかにした。次に、彼らは **27** の活性発現メカニズムの解析を行った。その結果、**27** は全く DNA を損傷させることな

く、細胞周期の G2/M 期に重要な働きを示すキナーゼの一種である *cdc2*、*wee1*、*cyclin B1* などの活性を阻害することが原因の 1 つであると結論付けている。

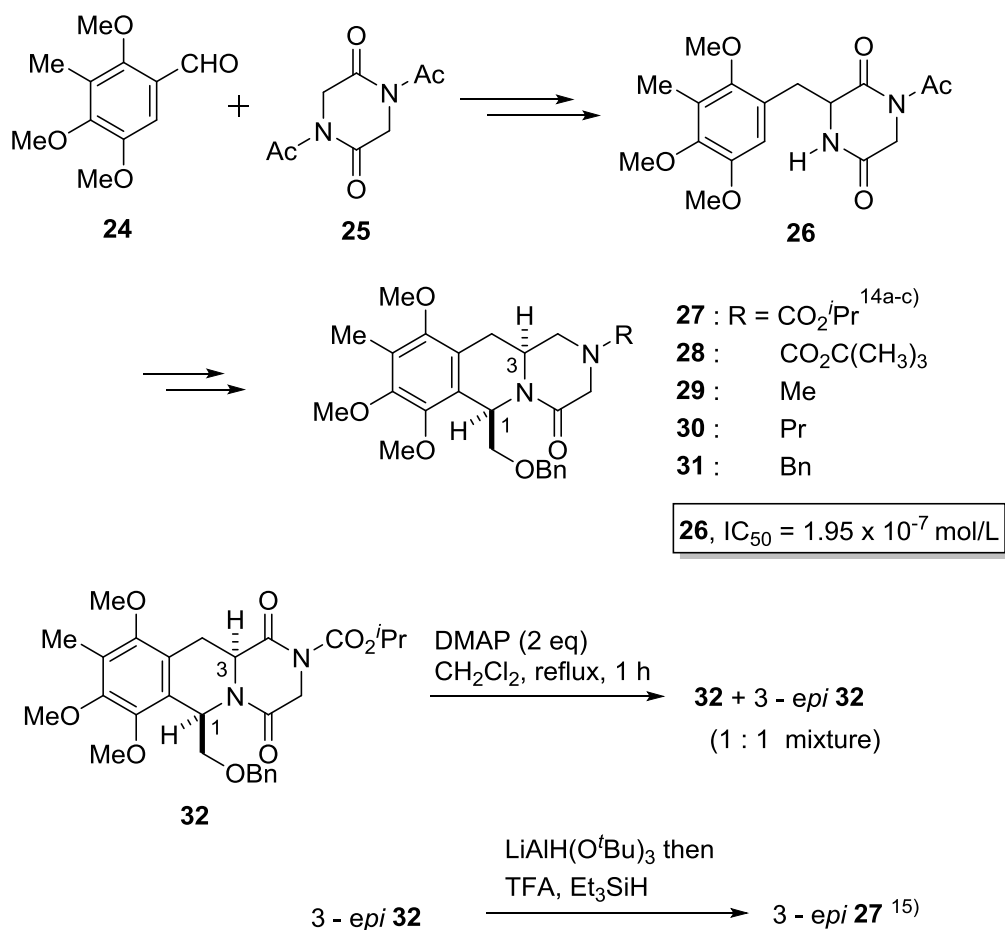


Chart 5 : Synthesis of tetrahydroisoquinoline and studies of their cytotoxic properties by Avendaño^{14a-c)}

以上のように、これまでに本系天然物の左半部構造単位の合成はいくつかのグループによって行なわれてきたが、多彩な構造活性相関研究を可能とする合成経路を備えているものは少ない。そこで著者は、1 位側鎖の置換様式、A 環の置換様式、1,3 位の立体化学、及び 21 位アミノニトリル構造の有無などを柔軟に組み合わせるこ

とが可能な、一般的合成経路の開発を目的として C21 位にシアノ基をもつ左半部モデル化合物群 **B** をデザインし、その合成と生物活性評価に関する創薬研究に着手した (Chart 6)。なお、あらかじめ様々な合成化学的知見を得る目的で、まずはジケトピペラジンから容易に合成可能と考えられる **A** タイプの合成研究から開始した。

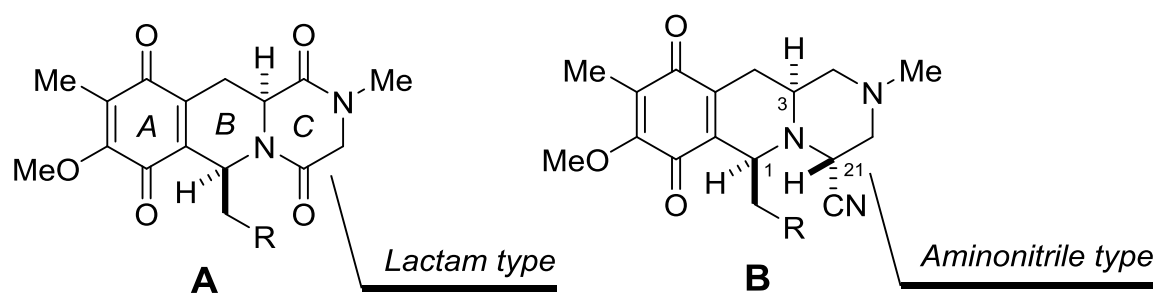


Chart 6

本 論

第一章 レニエラマイシン G 左半部モデルの構築

第一節 1,3-トランス体から 1,3-シス体への変換

当研究室では、これまでに大量に供給可能な **33**¹⁵⁾ のラクタム窒素を手掛かりとする改良 Pictet-Spengler 型閉環反応により立体特異的に **34** を構築し、続く水酸化リチウムによる加水分解、クロロ炭酸エチルによる混合酸無水物への変換後、水素化ホウ素ナトリウムによる還元により **35** に変換できることを見出している。¹⁶⁾ この方法では主として 1 位と 3 位水素原子の相対立体配置が *trans* 配置をもつ非天然型化合物 **35b** を与える (Chart 7)。

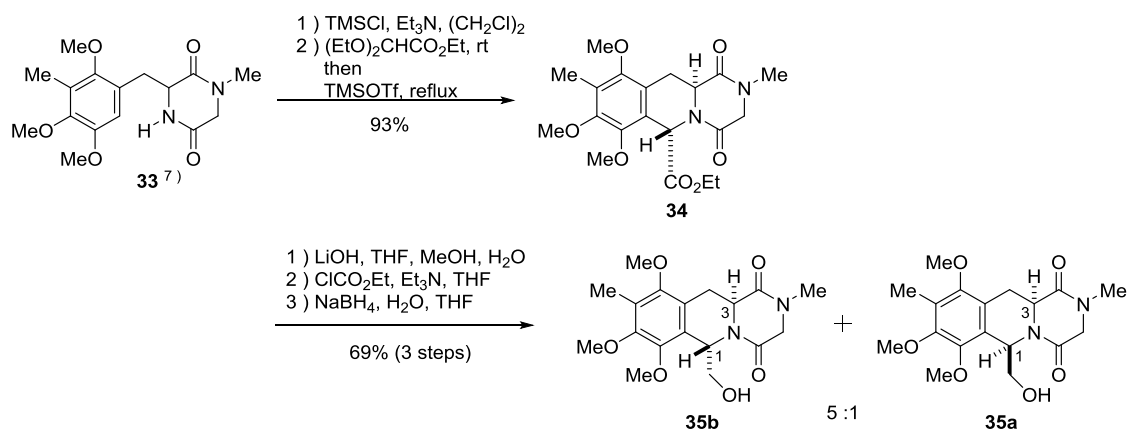


Chart 7

はじめに **35b** から天然型相対立体配置をもつ 1,3-*cis* アルコール **35a** への異性化について検討した。

まず、**35b** を methyl triphenoxy phosphonium iodide を用いて

ヨウ化物 **36** とし、続く DBU によるヨウ化水素の脱離でエナミド **37** に変換した (Chart 8)。

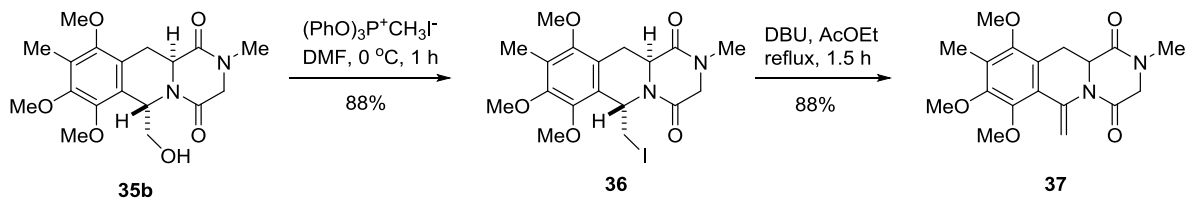
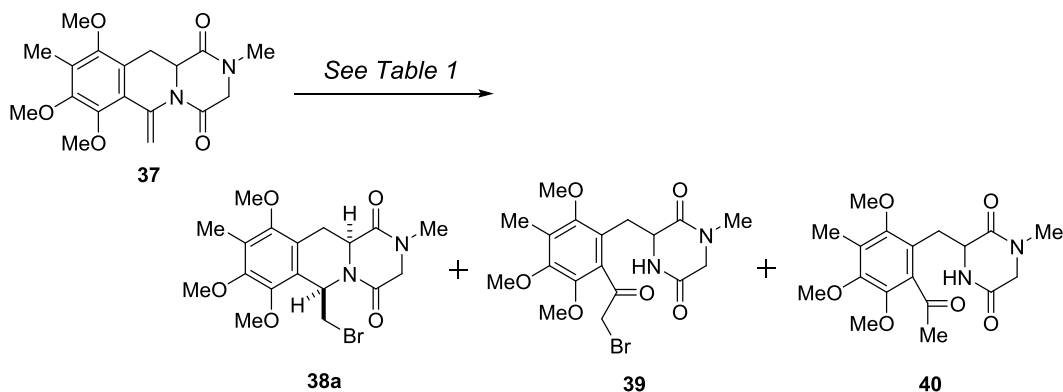


Chart 8

ここで、**37** に対するヒドロブrom化反応を検討した (Table 1)。種々反応条件を検討した結果、**37** に対して 10 当量の pridium tribromide (以下 PBP と略記する) を 0 °C で反応させてから 10 当量の TFA 存在下、同温度にて 10 当量のシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元すると天然型 (1,3-*cis*) の相対立体配置を持つブロミド **38a** が高い立体選択性で得られることが明らかとなった (エントリー 4)。



Entry	Conditions					Yield (%)		
	PBP (eq)	Bromination	TFA (eq)	NaBH ₃ CN (eq)	Reduction	38a	39	40
1	2	-20°C, 2 h	non	4	-20°C, 18 h	8	91	-
2	2	-20°C, 2 h	non	8 + 2 (add.)	0°C, 18 h then 2.5 h	54	11	6
3	2	-20°C, 2 h	10	13	0°C, 30 h	66	9	-
4	10	0°C, 1 min	10	10	0°C, 30 min	93	-	-

Table 1 : Bromination and Reduction of **37**

ここで、本反応における立体選択性について考察した (Chart 9)。まず、アルケン **37** から生じるブロモニウムイオン中間体 **A** はラクタム窒素のアシストによりイミニウムイオン中間体 **B** となる。この **B** は分子全体がジケトピペラジン由来の構造的長により弓なり構造を形成するので、ヒドリド攻撃がより立体障害の小さい側から優先的に起き、**38a** だけが生じたと説明することができる。

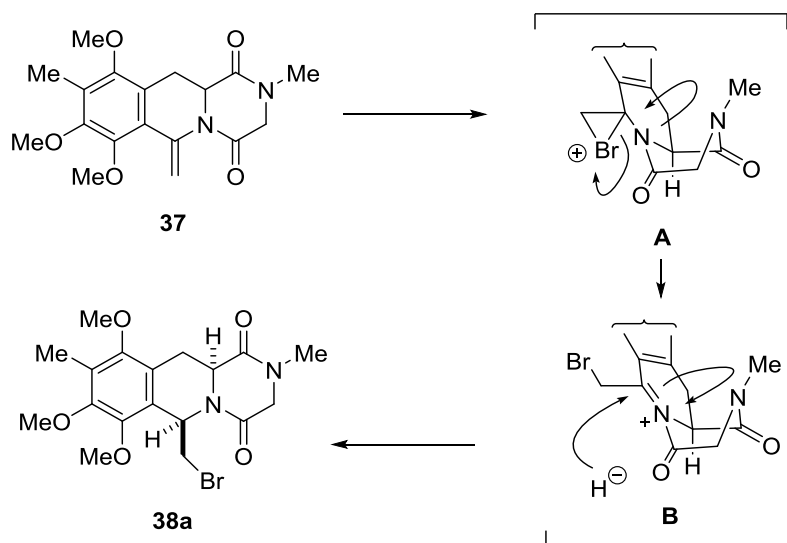


Chart 9

なお **38a** の相対立体配置は以下に示す変換により確認した。すなわち *trans*-アルコール **35b** をブロミド **38b** に変換した (Chart 10)。

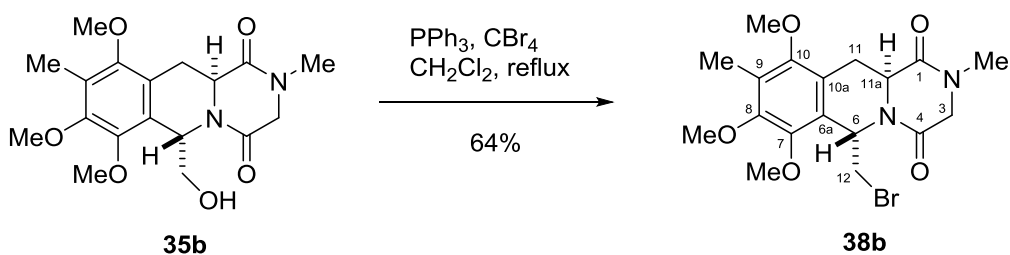


Chart 10

次に、ジアステレオマー **38a** と **38b** の ^{13}C -NMR および ^1H -NMR スペクトルデータを比較した (Table 2)。

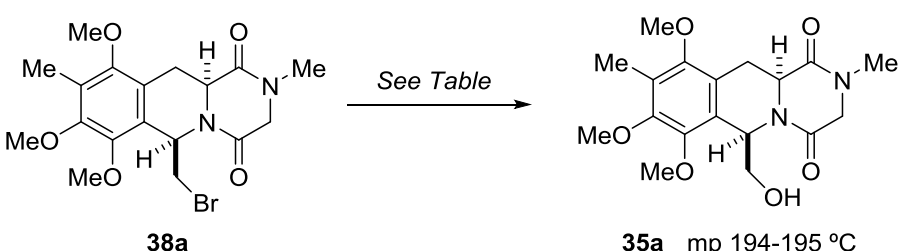
Table 2 : Comparing ^1H and ^{13}C -NMR spectral data of both bromides **38b** and **38a**

Atom No.	CDCl ₃ (100 MHz)		CDCl ₃ (400 MHz)	
	^{13}C -NMR (δ ppm, multi)		^1H -NMR (δ ppm, integ, multi, J in Hz)	
	38b	38a	38b	38a
1	164.9 (s)	166.3 (s)		
2				
3	51.35 (t)	52.2 (t)	4.06 (1H, dd, J = 17.8, 1.0 Hz) 4.14 (1H, dd, J = 17.8, 0.7 Hz)	3.99 (1H, d, J = 17.1 Hz) 4.12 (1H, dd, J = 17.1, 1.2 Hz)
4	161.7 (s)	166.3 (s)		
5				
6	49.2 (d)	51.2 (d)	6.08 (1H, dd, J = 10.7, 3.7 Hz)	5.89 (1H, t, J = 3.9 Hz)
6a	123.8 (s)	124.4 (s)		
7	145.9 (s)	145.7 (s)		
8	150.2 (s)	150.1 (s)		
9	125.7 (s)	125.7 (s)		
10	152.2 (s)	151.4 (s)		
10a	121.3 (s)	123.2 (s)		
11	28.6 (t)	24.5 (t)	2.70 (1H, dd, J = 17.0, 12.4 Hz) 3.47 (1H, dd, J = 17.0, 4.5 Hz)	3.09 (1H, dd, J = 16.4, 12.7 Hz) 3.70 (1H, dd, J = 16.4, 3.9 Hz)
11a	51.38 (d)	54.5 (d)	4.38 (1H, dd, J = 12.4, 4.5 Hz)	3.89 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz)
12	32.2 (t)	37.1 (t)	3.54 (1H, t, J = 10.7 Hz) 3.92 (1H, dd, J = 10.7, 3.7 Hz)	3.61 (1H, dd, J = 10.5, 3.9 Hz) 4.01 (1H, dd, J = 10.5, 3.9 Hz)
2-NMe	33.6 (q)	33.6 (q)	3.06 (3H, s)	3.08 (3H, s)
7-OMe	60.6 (q)	60.5 (q)	3.92 (3H, s)	3.90 (3H, s)
8-OMe	60.1 (q)	59.9 (q)	3.79 (3H, s)	3.80 (3H, s)
9-Me	9.6 (q)	9.3 (q)	2.18 (3H, s)	2.22 (3H, s)
10-OMe	60.0 (q)	60.8 (q)	3.66 (3H, s)	3.71 (3H, s)

その結果、 ^{13}C -NMR では、4, 11, 11a 及び 12 位の炭素シグナルに大きな相違が見られた。すなわち、**38b** は **38a** に比べて 4 位が 4.6 ppm 高磁場へ、11 位が 4.1 ppm 低磁場へ、11a 位が 3.1 ppm 高磁場へ、12 位が 4.9 ppm 高磁場へそれぞれシフトしている。さらに、 ^1H -NMR において **38b** の 11a 位プロトンのシグナルは **38a**

に比べて、0.49 ppm 低磁場シフトしていることがわかった。C1 位エピマー間におけるこのような化学シフトの違いは後述するすべての化合物にあてはまる。従って、ここに見出した NMR スペクトルの挙動を利用すれば 1 位と 3 位の相対立体配置を容易に確認することができる。

次にブロミド **38a** を炭酸カルシウム存在下、1,4-dioxane : H₂O (1 : 1) の混合溶媒中、80 °C にて 25 時間処理するとアルコール **35a** が収率 66% で得られた (Table 3)。¹⁷⁾ 一方、**38a** を硝酸銀存在下、含水アセトン中、加水分解すると **35a** を収率 93% で得ることができた (エントリー 2)。¹⁸⁾



38a **35a** mp 194-195 °C

Entry	Conditions			Yield (%)
	Reagent	Solvent	Time	
1	CaCO ₃	dioxane : H ₂ O (1 : 1)	80 °C, 25 h	66
2	AgNO ₃	acetone : H ₂ O (3 : 1)	60 °C, 4 h	93

Table 3 : Hydrolysis of alkyl bromide **38a**

なお、アルコール **35a** (mp 194-195 °C) の構造は、X 線結晶構造解析により決定した (Fig. 6)。

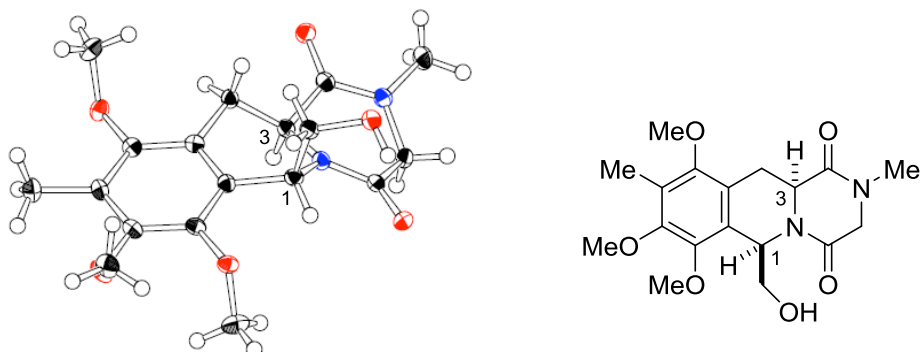


Fig. 6 : ORTEP structure of compound **35a**

このようにして、**35b** の 1 位異性化による天然型相対立体配置をもつ 1,3-*cis* 型アルコール **35a** への変換経路を開発した。

第二節 レニエラマイシン G 左半部モデル化合物の合成

天然型 1,3-*cis* の立体配置をもつアルコール **35a** からレニエラマイシン系海洋天然物の左半部に相当する化合物への変換を行った。

まず、アルコール **35a** を山口法^{19a, b)}によりアンゲリカ酸の混合酸無水物を用いてエステル化すると **41a** が収率 79%で得られた (Chart 11)。

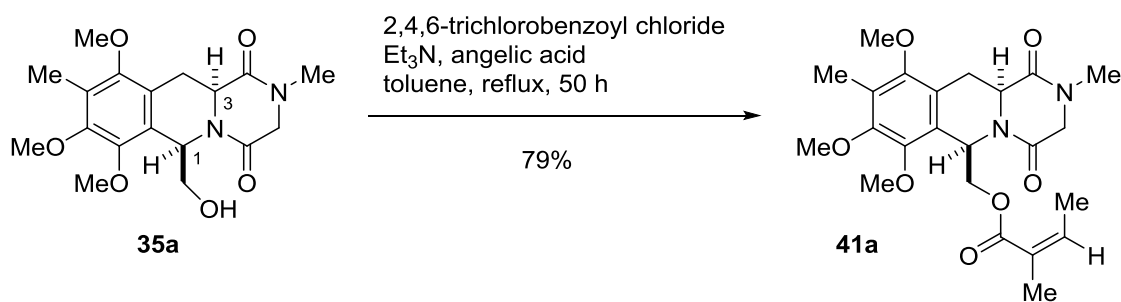


Chart 11

続いて、**41a** の部分脱メチル化について検討した。化合物 **41a** に対して BBr₃ を作用させたところ、望むモノ脱メチル体 **42a** はまったく得られず、アンゲリカ酸エステル部分の異性化体であるチグリン酸エステル体 **43a** とその脱メチル体 **44a** がいずれも低収率で得られた (Chart 12)。

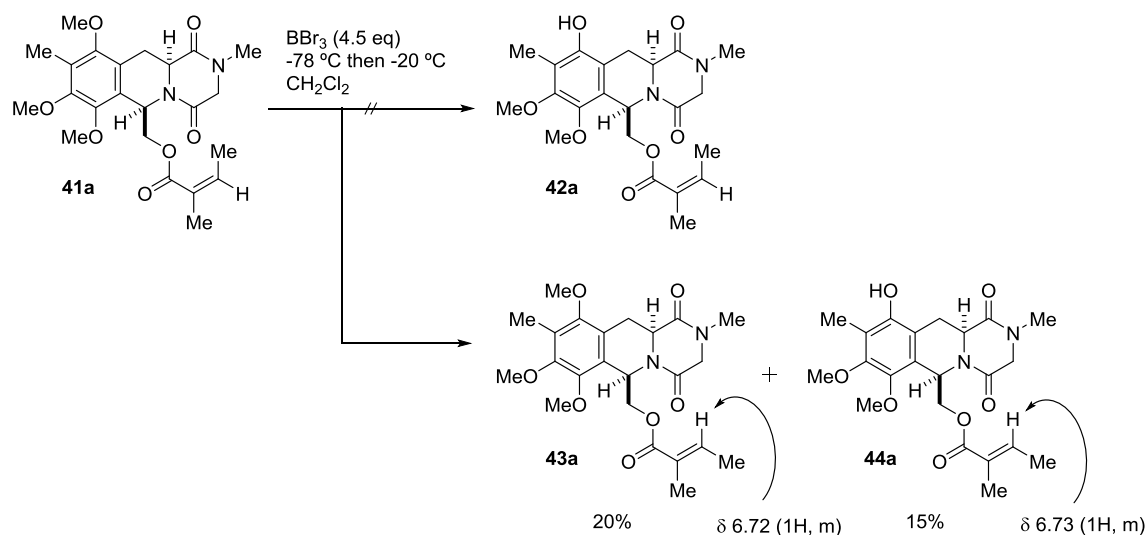


Chart 12

ところで、アンゲリカ酸エステル (*Z*-体) と幾何異性体であるチグリン酸エステル (*E*-体) の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルデータの比較が報告されている。²⁰⁾ 特に ^1H -NMR スペクトルにおけるビニルプロトンの化学シフト値は特徴的であり、アンゲリカ酸エステル **45** では (δ 5.98 ppm) に、チグリン酸エステル **46** では (δ 6.75 ppm) にそれぞれ観測される (Chart 17)。今回得られたエステル **43a** のビニルプロトンは (δ 6.72 ppm) に、**44a** では (δ 6.73 ppm) にそれぞれ現われていることから、いずれも *E*-体であることを確認した (Fig. 7)。

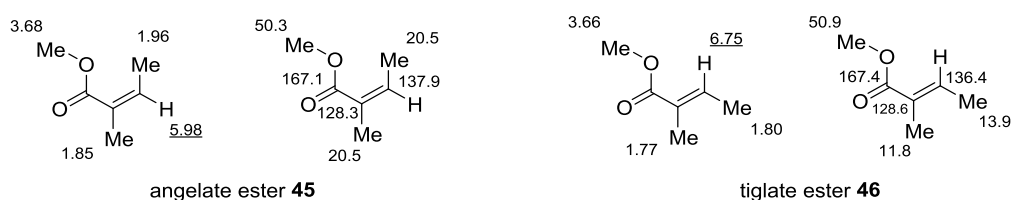


Fig. 7

以上の結果から、**35a** のエステル化に先がけ、酸化的脱メチル化を行うべきであると判断した。まずアルコール **35a** に対して 4.5 当量の BBr_3 存在下、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で 24 時間反応させると望む位置でモノ脱メチル化された **47a** が収率 51% で得られた。なお、位置異性体 **48a** も収率 11 % で副生した (Chart 13)。

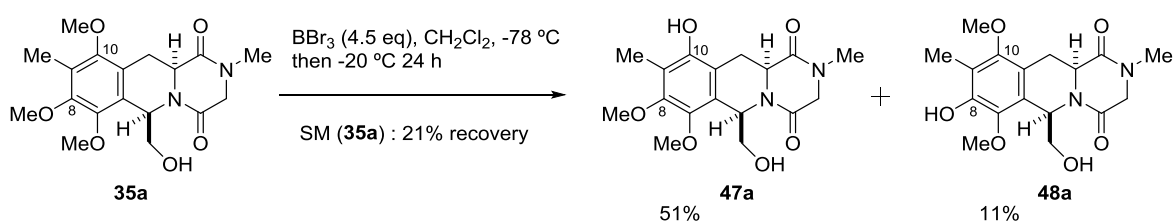


Chart 13

なお、**47a** の構造は HMBC 相関を基盤とする詳細な解析により確認した (Fig. 8)。

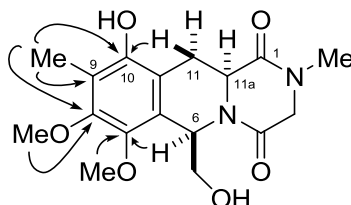


Fig. 8 : Selected HMBC correlations of compound **47a**

すなわち、**47a** において ($\delta\ 2.45\text{ ppm}$) に現れる 9 位メチル基のシグナルは ($\delta\ 148.5\text{ ppm}$) および ($\delta\ 149.7\text{ ppm}$) の芳香族炭素シグナルに相関がみられた。また、C 11 位のメチレンプロトン ($\delta\ 3.56\text{ ppm}$) シグナルと ($\delta\ 148.5\text{ ppm}$) に相関が見られた。一方 ($\delta\ 148.5\text{ ppm}$) の炭素シグナルは 2 つのメトキシプロトンと

HMBC 相関が全く観測されないことを考慮すると、この炭素シグナルは C 10 位に帰属できる。従って、**47a** は **35a** の 10 位メトキシ基が脱メチル化されたフェノールであると推定した。なお、**48a** も同様に HMBC 相関の詳細な解析によりその構造を確認した。

次に、**47a** の収率向上を目的として脱メチル化の条件を検討した (Table 4)。

Reaction scheme: **35a** $\xrightarrow{\text{See Table 4}}$ **47a** + **48a** + **47b**

Entry	Reaction Conditions		Yield (%)			
	BBr ₃ (eq)	Temp, Time	47a	48a	47b	SM
1	4.5	-20 °C, 24 h	51	11	–	21
2	6	-20 °C, 6 h	31	9	–	10
3	4.5	-20 °C, 3 h then rt. 12 h	26	10	10	6

Table 4 : Demethylation of **35a**

しかし、試薬の量を増やすと **47a** の収率が低下した (エントリー 2)。反応温度を室温まで上昇させると 11a 位の異性化を伴ない **47b** が副生した (エントリー 3)。

フェノール **47a** の収率が向上しない主な原因は **35a** の 6 位側鎖の水酸基とホウ素原子とのキレーション形成などによる反応の

複雑化と考え、予め第一級水酸基を保護してから脱メチル化することとした。まず **35a** をアセタート **49a** に変換後、部分脱メチル化を試みた (Chart 14)。

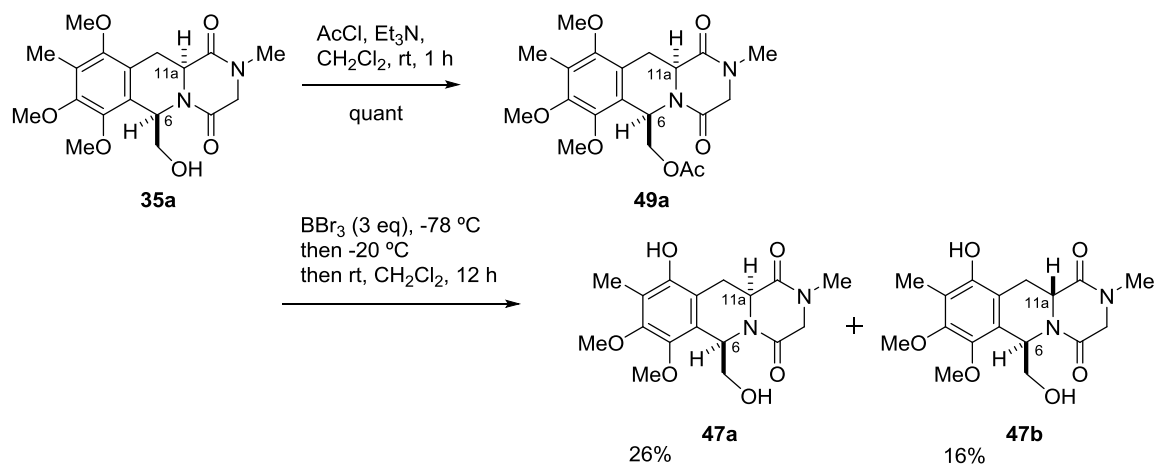


Chart 14

しかしながら、**49a** は容易に脱アセチル化されてしまうことが判明した。そこで、**35a** の保護基をベンゾイル基に替えて同様の反応を検討した (Chart 15)。

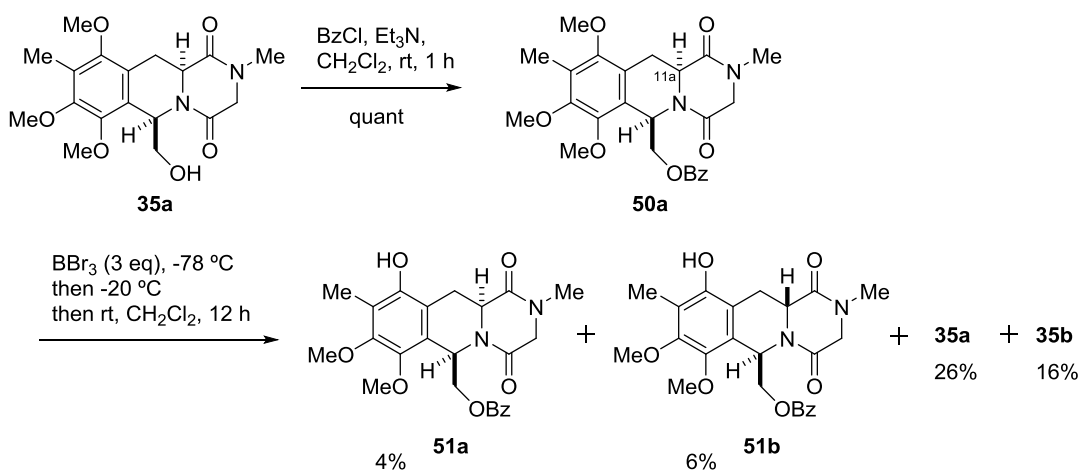


Chart 15

しかし、この場合もエステルの加水分解と 11a 位異性化を伴ない収率の改善には結びつかなかった。

次に、フェノール **47a** の酸化的脱メチル化を検討した。すなわち、**47a** を含水アセトニトリル中、硝酸アンモニウムセリウム(IV) (CAN) 存在下、 -17°C で 30 分反応させたところ *p*-キノン **52a** が収率 60% で得られた。なお、キノンアセタール **53a** が収率 19% で副生した。最後に、Williams らの条件²¹⁾ を参考にしながら **52a** をアングリカ酸エステル化すると、収率 61% で目的とするレニエラマイシン G 左半部モデル化合物 **54a** を合成することができた (Chart 16)。

なお、途中精製することなく、この変換を行うと 2 段階収率 47% で **54a** を得ることができた。

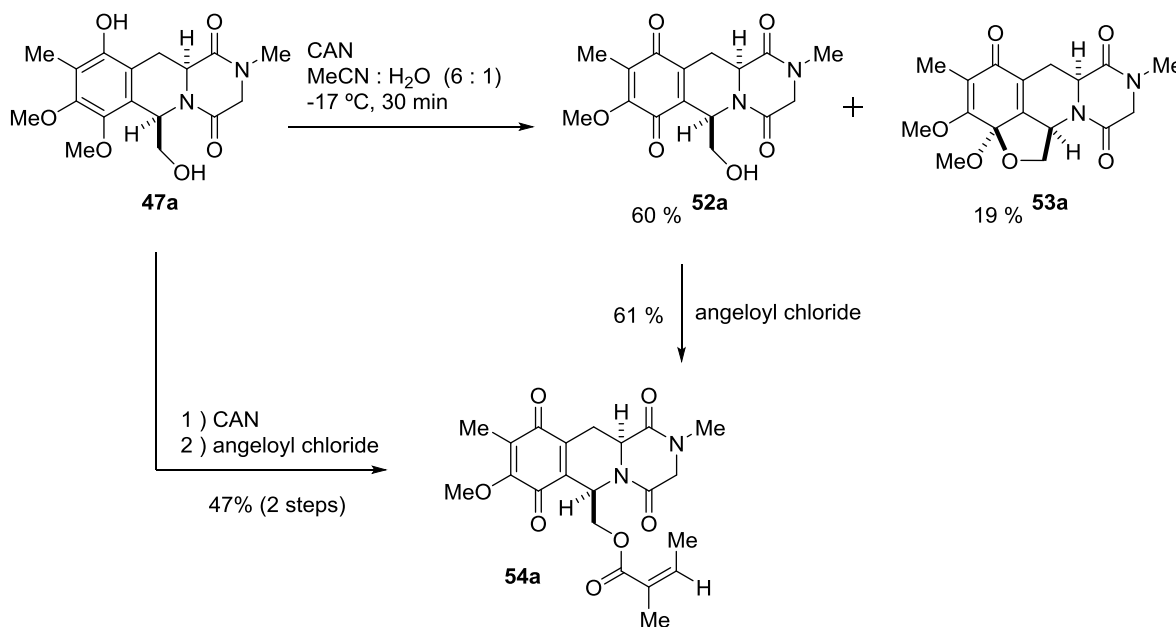


Chart 16

第三節 サフラマイシン側鎖を持つモデル化合物の合成

サフラマイシン系天然物の 1 位側鎖にはピルビン酸アミドが存在している。そこで、光延反応²²⁾を利用してアルコール **35a** を THF 中、フタルイミド、ジエチルアゾジカルボン酸エステル (DEAD)、トリフェニルホスフィンをいずれも 5 当量ずつ用いて室温で 3 時間攪拌させたところイミド **55a** が収率 70%で得られ、エナミド **37** が収率 15%で副生した (Chart 17)。

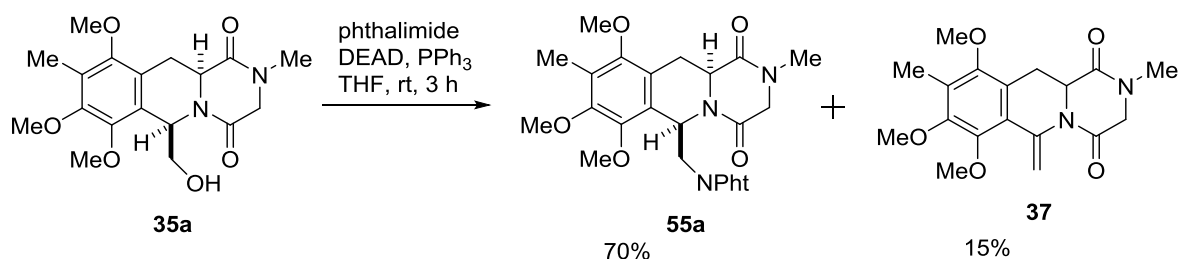
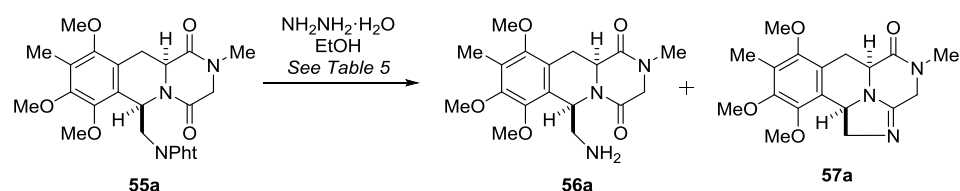


Chart 17

次に **55a** をエタノール中、ヒドラジン存在下加熱還流すると **56a** のアミンと近傍に存在するラクタムカルボニル基が分子内で脱水縮合したイミン **57a** が得られた (Table 5)。



Entry	Reaction Conditions		Yield (%)	
	Temp (°C)	Time (h)	56a	57a
1	reflux	2.5	31	47
2	65	2.5	82	trace

Table 5 : Hydorolysis of **55a**

イミン **57a** は HRMS より求めた分子式は $C_{18}H_{23}N_3O_4$ であり、**56a** (分子式 $C_{18}H_{25}N_3O_5$) が分子内で脱水した化合物ある。さらに、HMBC スペクトルにおいて、12 位のメチレンプロトン (δ 3.85 ppm, δ 4.43 ppm) と δ 157.5 ppm の C4 炭素シグナルに相関が見られたことからその構造を確認した (Fig. 9)。

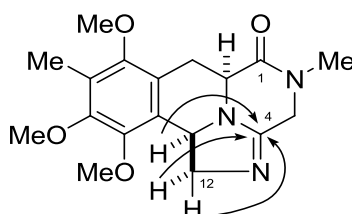


Fig 9 : HMBC correlations of compound **57a**

アミン **56a** の分子内環化を抑えるため、外浴の反応温度を 65 °C に下げて反応させると望む **56a** だけが収率 82%で得られた (エントリー 2)。

続いて、アミン **56a** に用時調製したピルビン酸塩化物²³⁾を反応させるとアミド **58a** が収率 84%で得られた (Chart 18)。

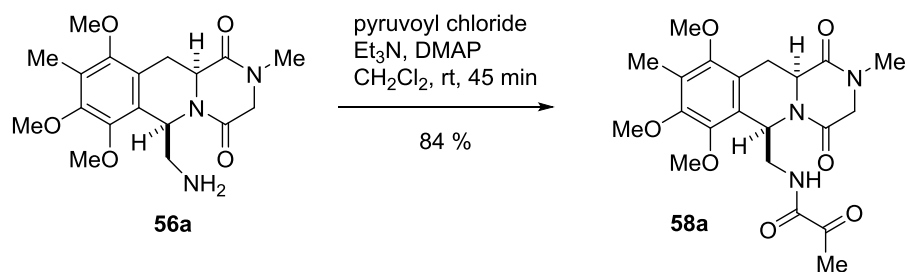
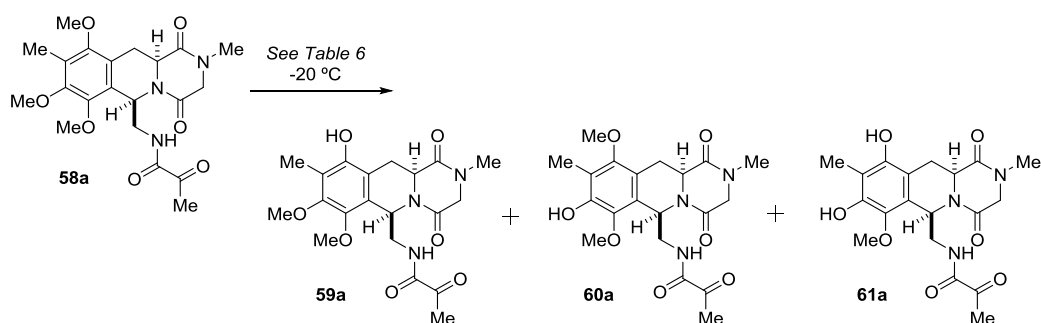


Chart 18

次に **58a** を 5 当量の BBr₃ 存在下、−20 °C にて 6.5 時間反応させると、望む位置で脱メチル化されたフェノール **59a** が収率 45%で得られ、位置異性体 **60a** (11%) と、ビス脱メチル化が進行したレゾルシノール **61a** (9%)が副生した (Table 6, エントリー 1)。なお本反応では、試薬の量と時間を変化させ検討したが収率の改善には至らなかった。



Entry	Reaction Conditions		Yield (%)			
	BBr ₃ (eq)	Time (h)	59a	60a	61a	SM
1	5	6.5	45	11	9	19
2	5	22	36	9	16	10
3	3.5	22	42	10	4	29

Table 6 : Demethylation of **58a**

最後に、フェノール **59a** を含水アセトニトリル中、CAN 存在下、
-18 °C で 30 分間反応させたところ、サフラマイシン系天然物の
左半部モデル化合物 **62a** が収率 62% で得られた (Chart 19)。

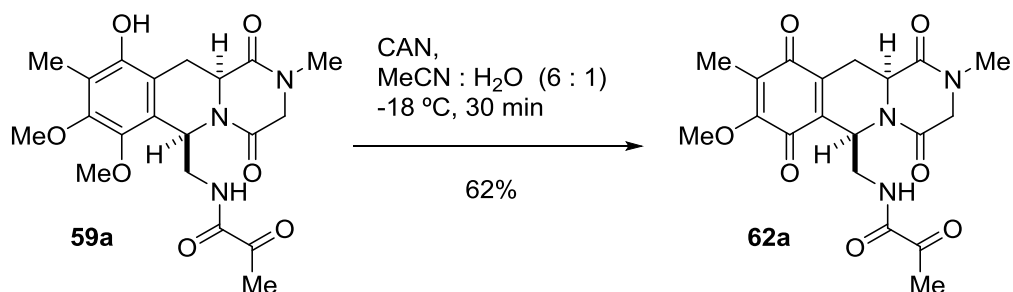


Chart 19

以上のようにして、当初目的とした **54a** と **62a** の合成を達成した。

第二章 1,3-トランス体左半部モデル化合物の改良合成

第一節 レニエラマイシン部分モデル化合物の合成

第一章で述べたように、天然型相対立体配置を持つ三環系 *p*-キノンの合成に成功したので、次にエピマー誘導体、すなわち 1,3-*trans* 体の合成を行った。

まずアルコール **35b** に対して山口法によりエステル化すると **41b** が収率 99%で得られた (Chart 20)。

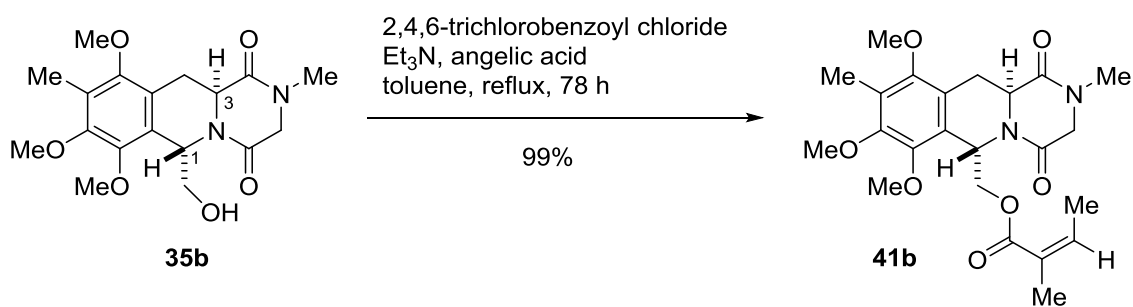


Chart 20

続く、**41b** の部分脱メチル化は側鎖エステル二重結合の異性化を伴い **43b** と **44b** がそれぞれ収率 34%と 19%で得られた (Chart 21)。

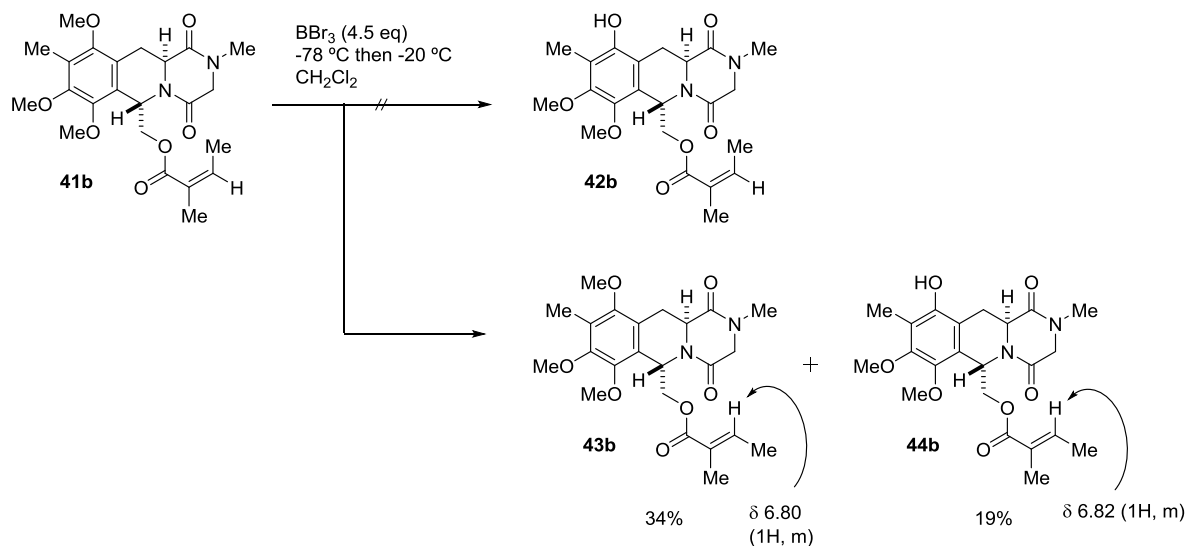


Chart 21

この場合もアンゲリカ酸エステル **41b** の部分脱メチル化は困難であったので、予め **35b** を BBr_3 で脱メチル化するとフェノール **47b** が収率 81%で得られた (Chart 22)。

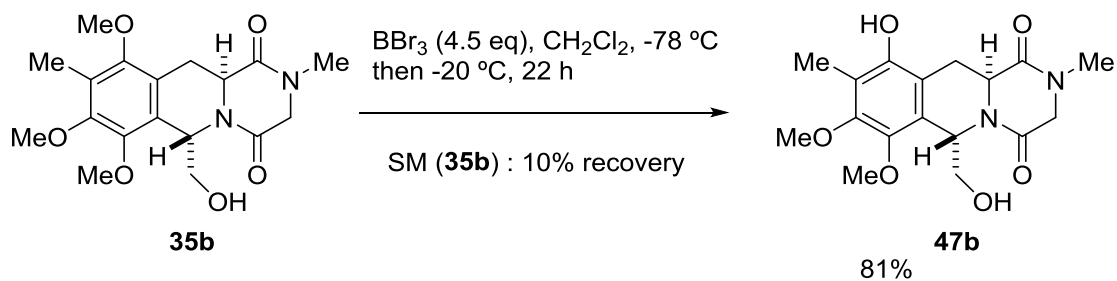


Chart 22

次に、**47b** を含水アセトニトリル中、CAN 存在下、 $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 分間反応させると *p*-キノン **52b** が収率 79%で得られた (Chart 23)。なお、この場合も先と同様に A 環部に側鎖が巻き込んだキノンアセタール **53b** が収率 7 %で副生した (p.23 Chart 16 参照)。分子模型を用いて考察すると **52b** (*trans* 体) の場合は、**52a** (*cis* 体) に比べて側鎖の水酸基と、キノンカルボニル基の距離が長く、環化が起こらないと考えられる。従って、**53b** の方が生成しにくいと判断した。

最後に **47b** の CAN 処理に続くエステル化でレニエラマイシン系天然物の左半部モデル化合物 **54b** を 2 段階収率 59%で得た (Chart 23)。

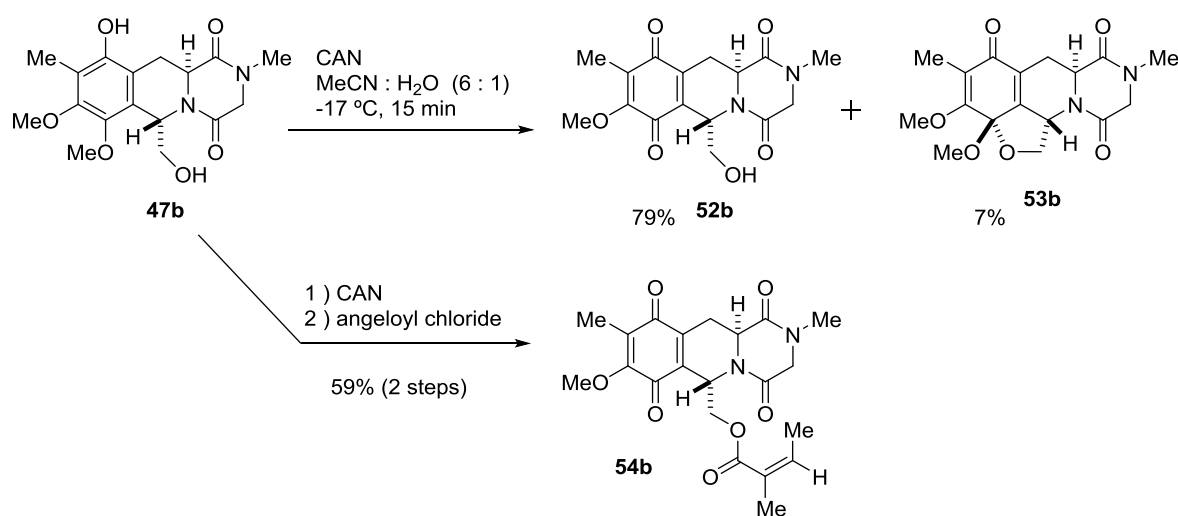


Chart 23

第二節 サフラマイシン側鎖を持つモデル化合物の合成

まずアルコール **35b** を THF 中、フタルイミド、DEAD、トリフェニルホスフィンをいずれも 5 当量用いて室温で 3 時間反応させるとイミド **55b** が定量的に得られた (Chart 24)。なお、ここではアルケンの生成は全く見られなかった。立体配置の違いが副生成物の生成に影響を与える点は興味深い。

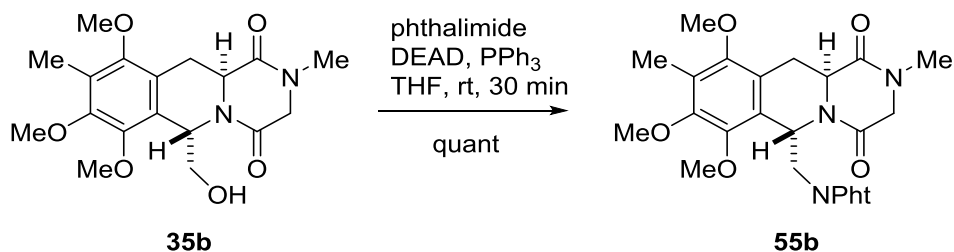


Chart 24

続いて **55b** をエタノール中、ヒドラジンで処理すると第一級アミン **56b** が収率 99%で得られた。この場合は加熱還流してもアミンのラクタムカルボニル基への環化は全く起こらなかった。次に、アミン **56b** を塩化メチレン中、ピルビン酸塩化物と室温、1 時間反応させるとアミド **58b** が収率 89%で得られた (Chart 25)。

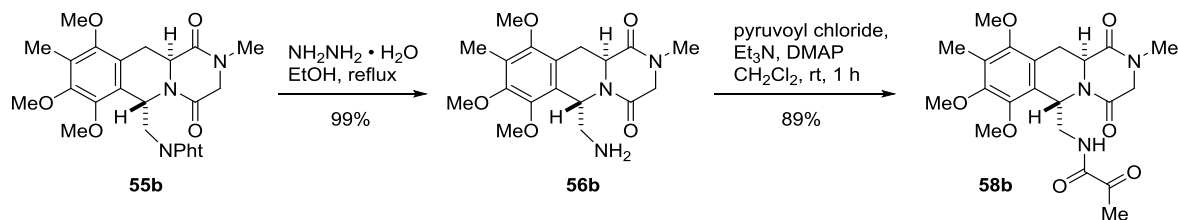


Chart 25

ここで **58b** を 4 当量の BBr_3 存在下、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で 7 時間反応させたところ、フェノール **59b** が収率 81%とレゾルシノール **61b** が収率 3%でそれぞれ得られた (Chart 26)。

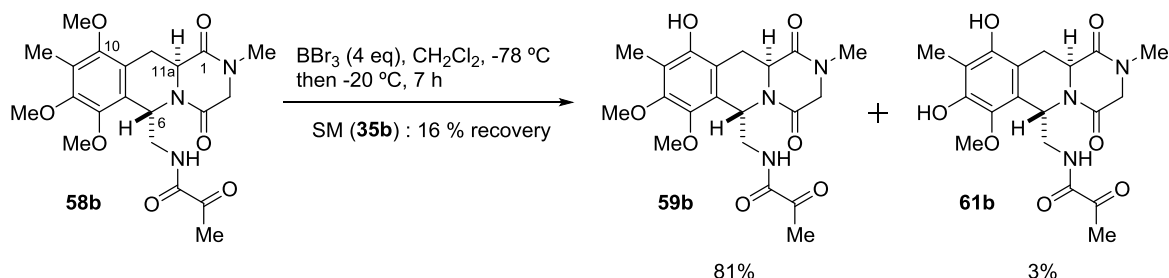


Chart 26

上記のように、6,11a-*trans* 体 **58b** が高い位置選択性で部分脱メチル化される理由について考察した (Fig. 10)。

まず、**58b** と **58a** の安定立体配座において、1 位カルボニル酸素と 10 位メトキシ酸素に注目すると **58b** はそれらが互いに接近している。そこで、それら両酸素原子の間にホウ素原子とキレート形成しやすくなるため **58b** は **58a** の脱メチル化に比べて高い位置選択性進行したと考察した。

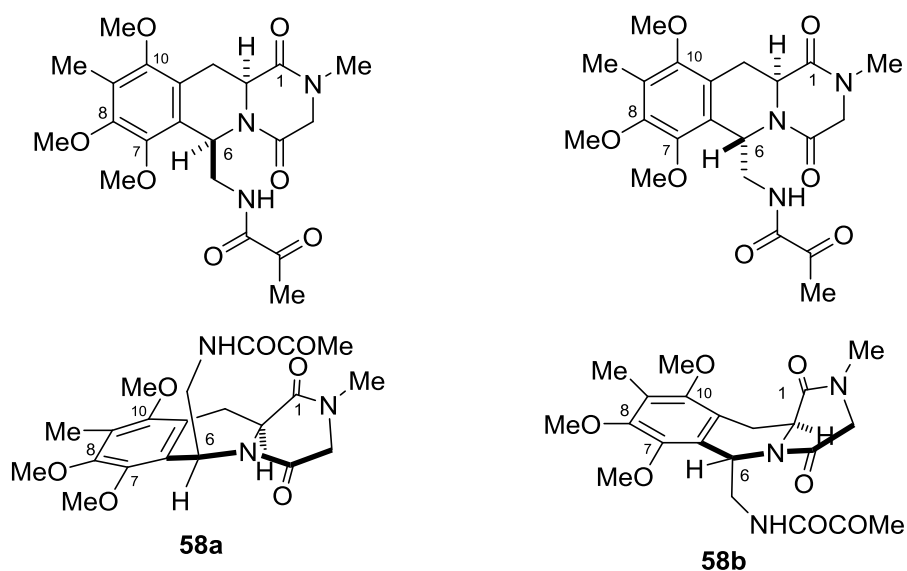


Fig. 10

最後に、フェノール **59b** を含水アセトニトリル中、CAN 存在下、 $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 分間反応させたところ、サフラマイシン系天然物の非天然型左半部モデル化合物 **62b** が収率 88%で得られた (Chart 27)。

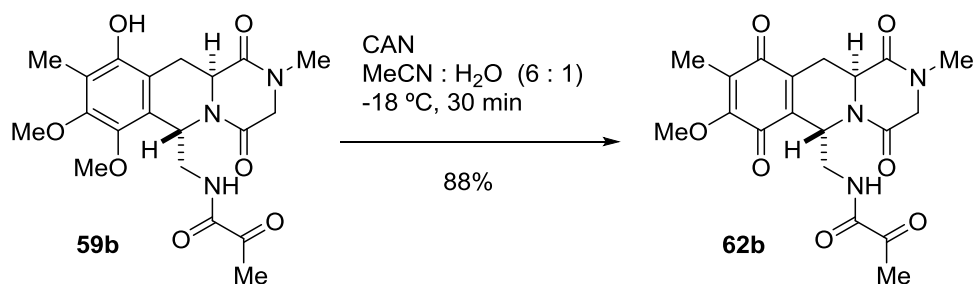


Chart 27

第三章 アミノニトリル官能基を有する左半部モデルの合成

第一節 レニエラマイシン M 左半部モデルの合成

初めに、レニエラマイシン M およびサフラマイシン A の左半部に相当するモデル化合物類の逆合成解析を行なった (Chart 28)。

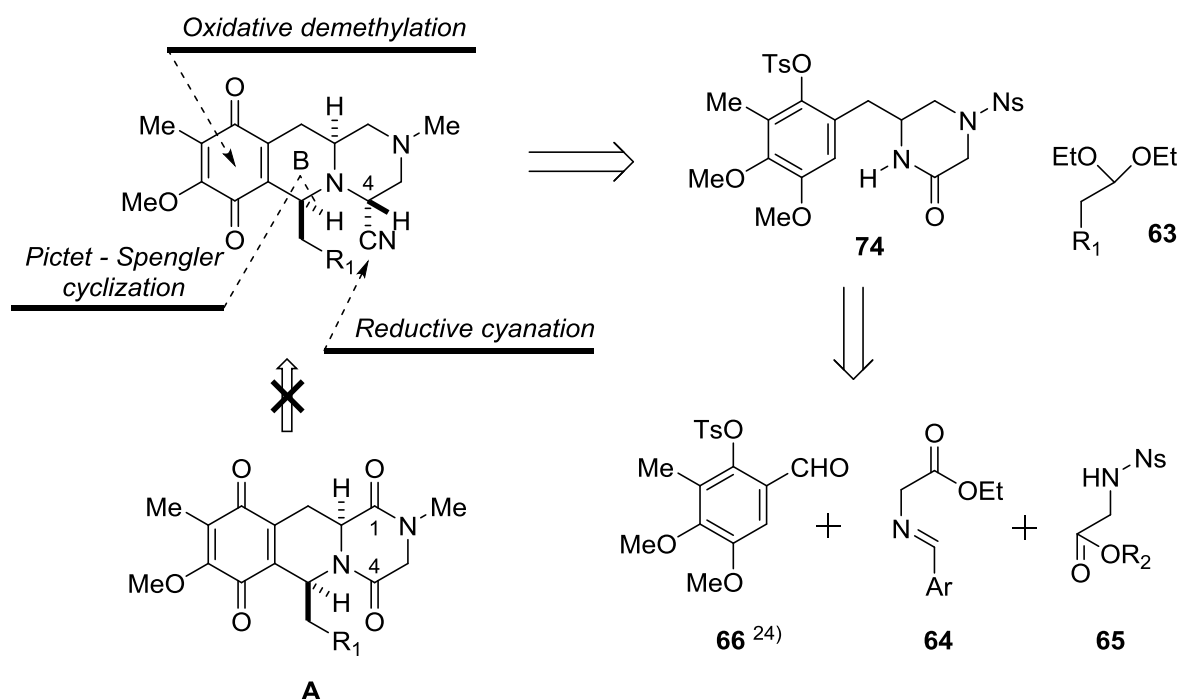


Chart 28

すでに合成が可能となった *p*-キノンラクタムモデル **A** の 4 位を手がかりとする還元的シアノ化は、酸や塩基に対して非常に不安定なキノン環やいくつものカルボニル基が共存するために容易でないことは明らかである。そこで、 α -アミノニトリルの構築を考慮した新たな合成ターゲットとして 1 位カルボニル基をもたないラクタムを設定し、その合成経路を立案した。すなわち、ラクタム **74** の改良 Pictet-Spengler 型閉環反応により B 環を構築すれば問題なく

合成終盤で還元的シアノ化が可能である。なお **74** は文献既知アルデヒド **66** ²⁴⁾ に 2 つのグリシン誘導体 **64** や **65** を順次縮合させることで容易に合成可能である。

まず、アルデヒド **66** を NaBH_4 で還元、生じたアルコール **67** を NBS とメチルスルフィドにより臭素化した (Chart 29)。^{25a, b)} 次に臭化物 **68** は、用時調製したシッフ塩基 **75** ²⁶⁾ とともに相間移動触媒と水酸化カリウム存在下、縮合させてアミノ酸エステル **69** に変換した。続いてエステル **69** を、 LiCl および NaBH_4 から系中で調製した LiBH_4 で還元、得られたアミノアルコール **70** の第一級アミン部分を Boc_2O で保護して **71** を得た。ここで **71** にノシル (Ns) 基 ²⁹⁾ で活性化させたグリシンエチルエステル **76** ²⁷⁾ を光延反応で導入して **72** を得た。最後に **72** の Boc 基を TFA で除去、反応液を 28%アンモニア水溶液で中和すると、容易に分子内環化が起こりラクタム **74** が収率 97%で得られた。このように **66** から 7 工程で B 環閉環前駆体 **74** を得ることに成功した。

まず、**74** から環化反応を Chart 7 (12 ページ) に示した条件に順じて室温で行うと **77** が収率 76% で得られた (エントリー 1)。次に、反応温度を室温から 0 °C、さらに -17 °C まで下げると **77** の収率がわずかながら向上した (エントリー 3, 4)。しかしながらスケールアップすると収率がやや低下した (エントリー 5)。この原因を探ると目的物 **77** が過剰の試薬と反応して生じたと思われる **78** が副生していた (収率 4%, Fig. 11)。なお、**78** の生成は Chart 30 に示した機構で進行したものと思われる。そこで **74** に対して TMSCl および Et₃N の量を 1.3 当量、アセタール **79** を 1.2 当量まで減量すると **77** が満足できる収率で得られた。(エントリー 6, 7)。

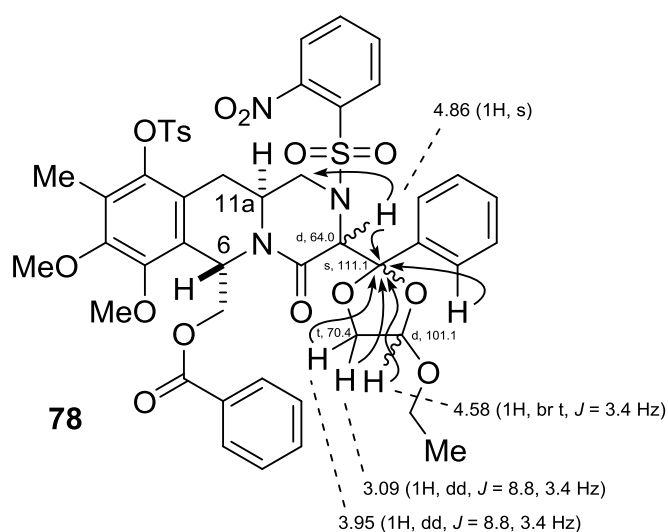


Fig.11 : Selected HMBC correlations of compound **78**

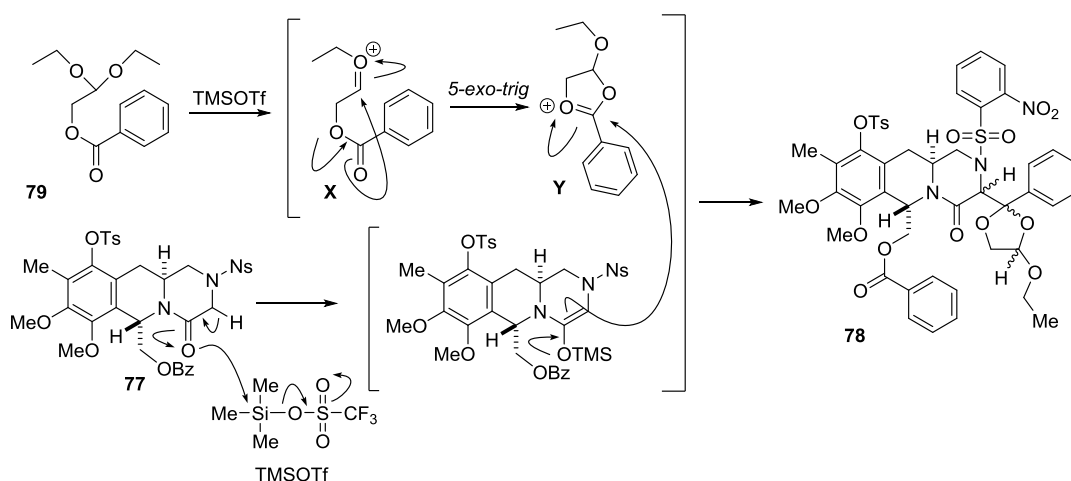


Chart 30

なお、**77** の構造は、対応する脱ノシル体 **80** の X 線結晶構造解析にて決定した (Chart 31, Fig. 12)。

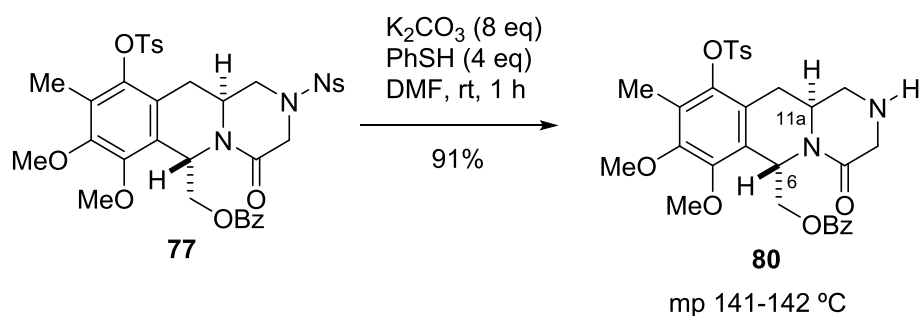


Chart 31 : Removal of the Ns group of compound **77**

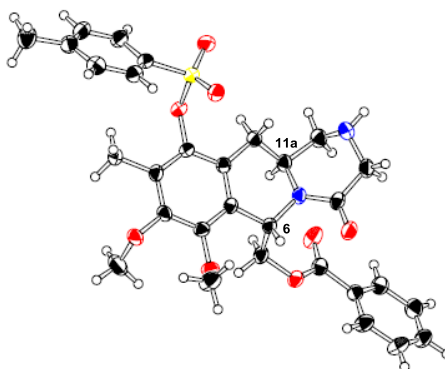


Fig. 12 : ORTEP structure of compound **80**

このように、三環系ラクタムの合成を達成したので次にこれまでの方法に順じて相対立体配置を整えることとし、エステル **77** を水酸化ナトリウムで加水分解してアルコール **81b** としてからヨウ化物 **82b** を経てエナミド **83** に変換した (Chart 32)。

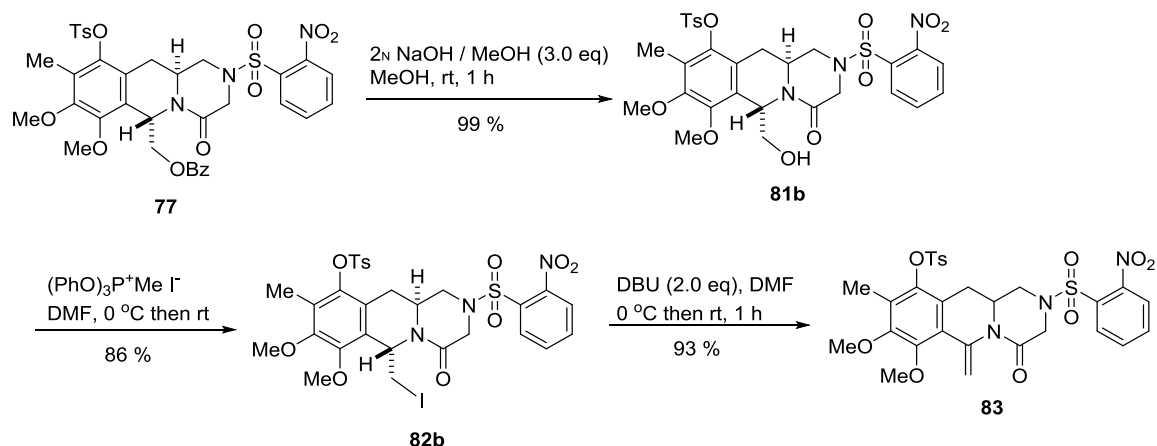
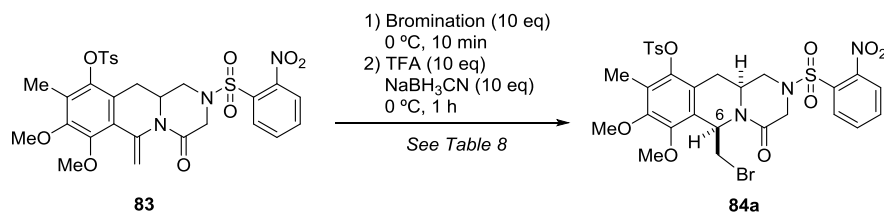


Chart 32

続いてこれまでの最適条件下で **83** に HBr を付加させると臭化物 **84a** が収率 94%で得られた (Table 8, エントリー 1)。



Entry	Reaction Conditions		Yield (%)	備考
	Scale (mmol)	Bromination reagent		
1	0.04	PBP	94	
2	0.4	PBP	81	(1N HCl 洗浄)
3	0.4	PBP	78	(1N HCl 洗浄なし)
4	0.02	TBA-Br ₃	77	
5	0.04	PhNMe ₃ •Br ₃	94	
6	0.4	PhNMe ₃ •Br ₃	89	
7	2.5	PhNMe ₃ •Br ₃	93	

* PBP : pyridinium bromide perbromide

* TBA-Br₃ : tetrabutylammonium tribromide

* PhNMe₃•Br₃ : trimethylphenylammonium tribromide

Table 8 : Stereoselective bromination of **83**

しかし、この変換でもスケールアップすると収率が低下した（エントリー 3）。これは、後処理後に PBP から発生するピリジンの存在に起因すると考え、後処理時、直ちに 1N / HCl 水溶液にてピリジンを除いたが収率向上につながらなかった（エントリー 2）。次に臭素化剤について検討したところ trimethylphenylammonium tribromide を用いると、**84a** を安定した満足できる収率で得ることができた（エントリー 5~7）。

最後に、臭化物 **84a** を含水アセトン中、硝酸銀存在下、加水分解して *cis*-アルコール **81a** を収率 98% で得た（Chart 33）。

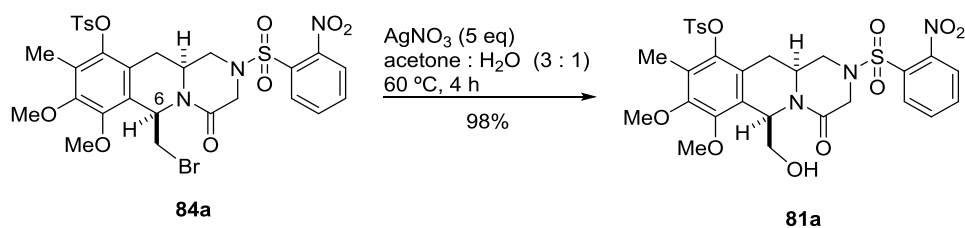


Chart 33

さて、本研究で最も重要な命題は α -アミノニトリルの構築である。この目的を達成する前に **81a** に存在する保護基を除去しておく必要がある。そこで **81a** (*cis* 体) のノシル基を塩基性条件下、チオフェノールを用いて脱保護、生じた第二級アミン **85a** を Eschweiler-Clarke 反応により *N*-メチル体 **86a** とした（Chart 34）。しかしながら、ギ酸エステル **87a** が副生した。最後にトシラート **86a** をヒドラジン-水和物で処理するとフェノール **88a**

が得られた。なお、**87a** もヒドラジン処理すると **88a** に誘導可能である。

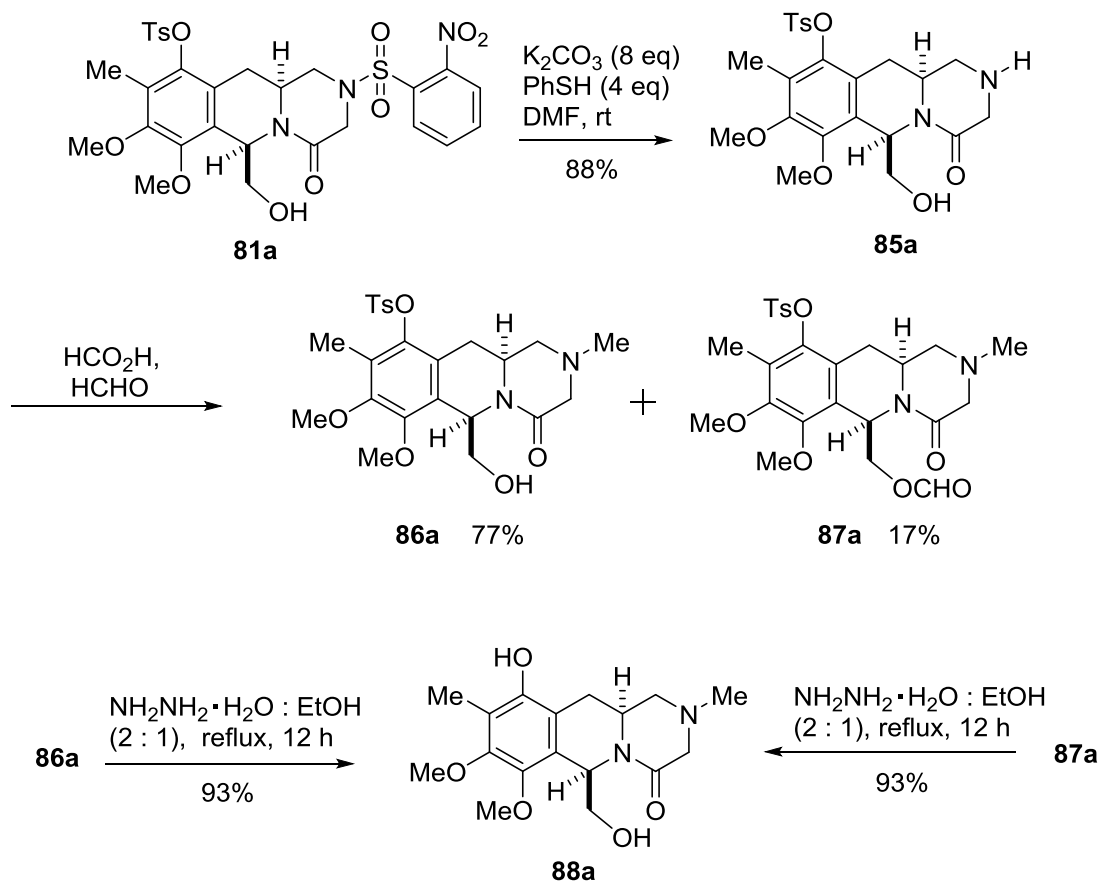


Chart 34

一方、1,3-*trans* 配置を有する **81b** から同様に、対応する *trans*-フェノール **88b** に変換した (Chart 35)。

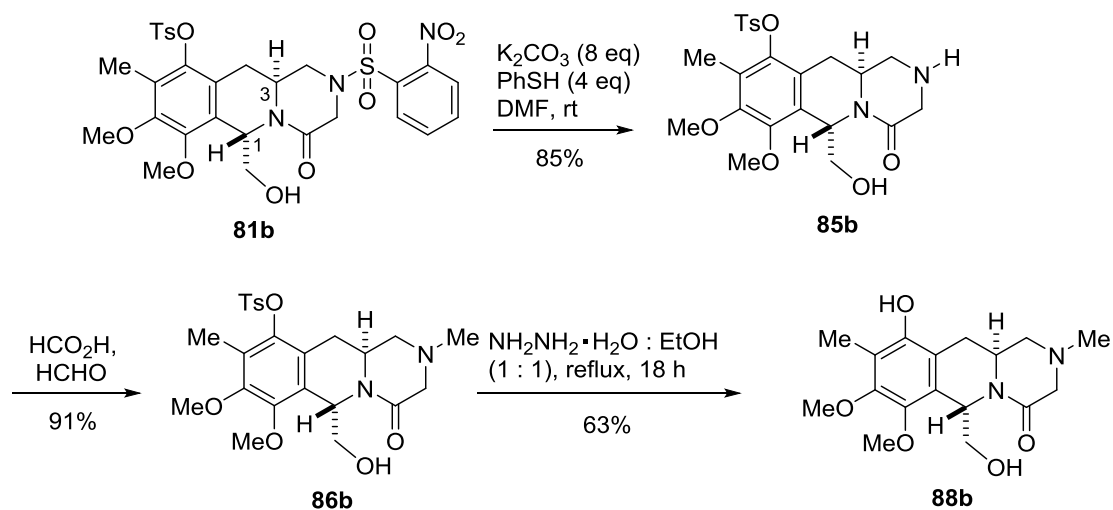


Chart 35

続いて量的供給が容易な *trans* 体 **88b** を用いてラクタムカルボニル基の部分還元、シアノ基の導入を検討した (Table 9)。

1) hydride reduction
2) KCN

See Table 9

products
89b ~ 93b

88b

Entry	Reaction conditions				Yield					
	Reducing agent (eq.)	Reduction (°C, h)	Cyanization reagent (eq.)	Cyanization time (h)	89b	90b	92b	93b	91b	recovered SM
1	LiAlH ₄ (25 eq)	rt, 3 h	AcOH (20 eq), KCN (8eq + 8eq)	18 h + 4 h	32	–	26	–	–	–
2	LiAlH ₄ (25 eq)	rt, 3 h	AcOH (110 eq), KCN (8eq)	18 h	48	–	–	–	–	–
3	DIBAL-H (5 eq)	–78°C, 10 h	AcOH (10 eq), KCN (8eq)	18 h	55	11	–	35	–	–
4	Red-Al [®] (25 eq)	0°C, 3 h	AcOH (110 eq), KCN (8eq)	18 h	58	27	–	–	1	–
5	Red-Al [®] (25 eq)	0°C, 3 h	ClCH ₂ CO ₂ H (110 eq), KCN (8eq)	18 h	13	–	–	–	–	–
6	Red-Al [®] (10 eq)	0°C, 3 h	AcOH (110 eq), KCN (8eq)	18 h	4	–	–	–	–	90

Red-Al[®]: Na[AlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂]
DIBAL-H: [(CH₃)₂CHCH₂]₂AlH

生成物の構造

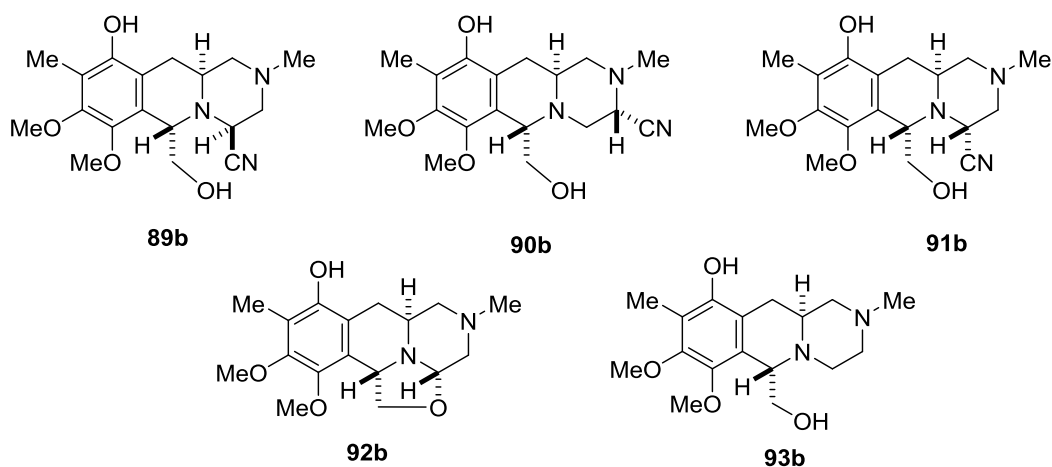


Table 9 : Reductive cyanation of **88b**

まず、Williams らの方法³⁰⁾ に順じてラクタム **88b** を LiAlH₄ にて部分還元、続いて酢酸および 0.5N / KCN 水溶液を加えて 22 時間攪拌すると α -アミノニトリル **89b** が収率 32% で得られた (エントリー 1)。なお、本品は mp 155-156 °C のプリズム晶であ

り、HMBC スペクトルにおいて *N*-メチルプロトン (δ 2.38 ppm) と 1 位メチレン炭素 (δ 58.8 ppm) および 3 位メチレン炭素 (δ 57.8 ppm) に相関が見られ、また 6 位のメチンプロトン (δ 4.12 ppm) と 4 位メチン炭素シグナルとの間に相関が見られたことからその平面構造を確認した。さらに C4 位のシアノ基の立体配置は **89b** の単結晶 X 線結晶構造解析にて 4,6 位のメチンプロトンの相対立体配置が *trans* であると決定した (Fig. 13)。

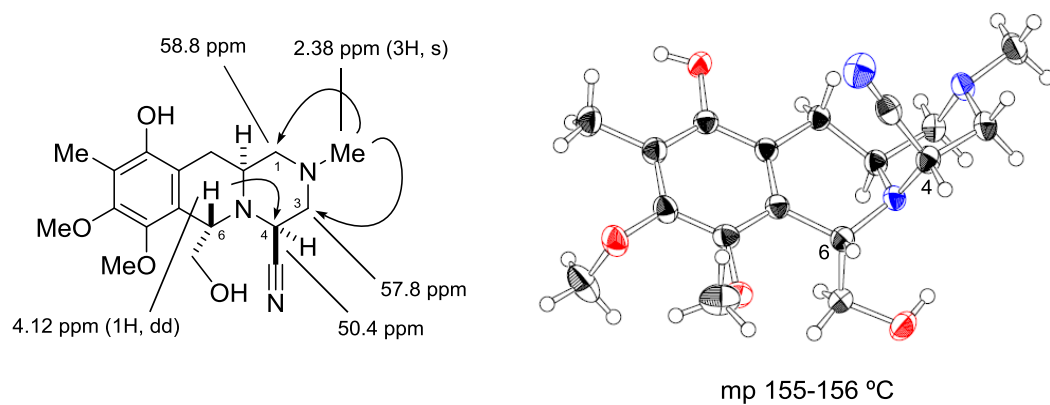


Fig. 13 : Selected HMBC correlations and
ORTEP structure of compound **89b**

なお、本反応では副生成物としてオキサゾリジン **92b** が収率 26%で得られた。本品は、 ^{13}C -NMR において脂肪族メチン炭素としては異常に低磁場シフトしたシグナル (δ 89.6 ppm) が観測され、このシグナルと 12 位メチレンプロトン (δ 3.00 ppm) および (δ 4.04 ppm) の間に HMBC 相関が観測されたことからその構造を推定した (Fig. 14)。

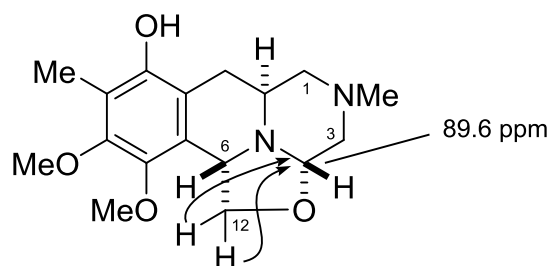


Fig. 14 : Selected HMBC correlations of compound **92b**

次に、**89b** の収率向上を目的としていくつかの条件で反応させた。まず、酢酸の量を 20 当量から 110 当量へ増やすと、オキサゾリジン体 **92b** の生成を抑えることができ、わずかながら **89b** の収率を改善できた (Table 9, エントリー 2)。次に、還元剤を DIBAL-H に変更すると **89b** の収率が 55%まで向上したものの過剰に還元されたアミン **93b** が収率 35%、**89b** の位置異性体 **90b** が収率 11%で副生した (エントリー 3)。最終的に Red-Al® を還元剤として用いたところ 4 位にシアノ基が導入された化合物 **89b** を収率 58%で得た (エントリー 4)。

なお、エントリー 3 や 4 における副生成物 **90b** は HMBC スペクトルにおいて 1 位メチレンプロトン (δ 2.55 ppm) と 3 位のメチン炭素シグナル (δ 54.1 ppm) に相関が見られたこと、また、6 位メチンプロトン (δ 3.76 ppm) と 4 位メチレン炭素シグナル (δ 48.8 ppm) に相関が見られることからその構造を推定し、最終的に単結晶 X 線結晶構造解析にてその構造を決定した (Fig. 15)。

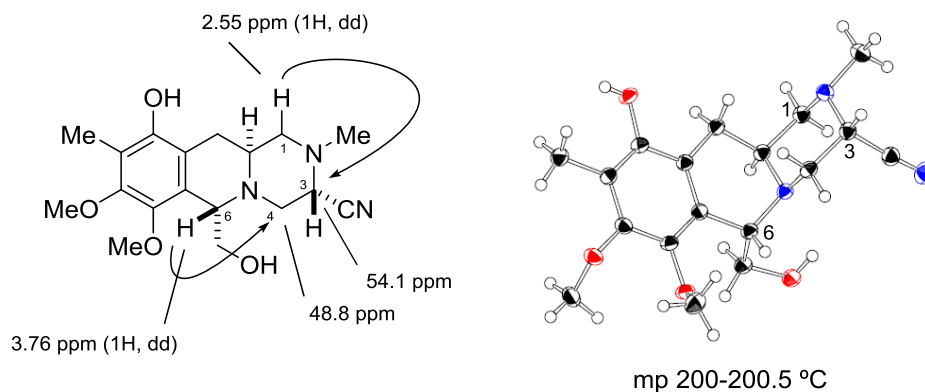


Fig. 15 : Selected HMBC correlations and
ORTEP structure of compound **90b**

エントリー 4 においてラクタム **88b** から α -アミノニトリル **89b** と **90b**、および **91b** への生成経路は Chart 36 に示すように説明することができる。すなわち、ラクタム **88b** がヒドリド還元され、イミニウムイオン中間体 **A** が生じる。ここで **A** にシアン化物イオンが付加すると、**4** 位にシアノ基が導入される。一方 **A** がいったんエナミン **B** を経てイミニウムイオン中間体 **C** に異性化してからシアノ化が起こると **3** 位シアノ化体が得られる。

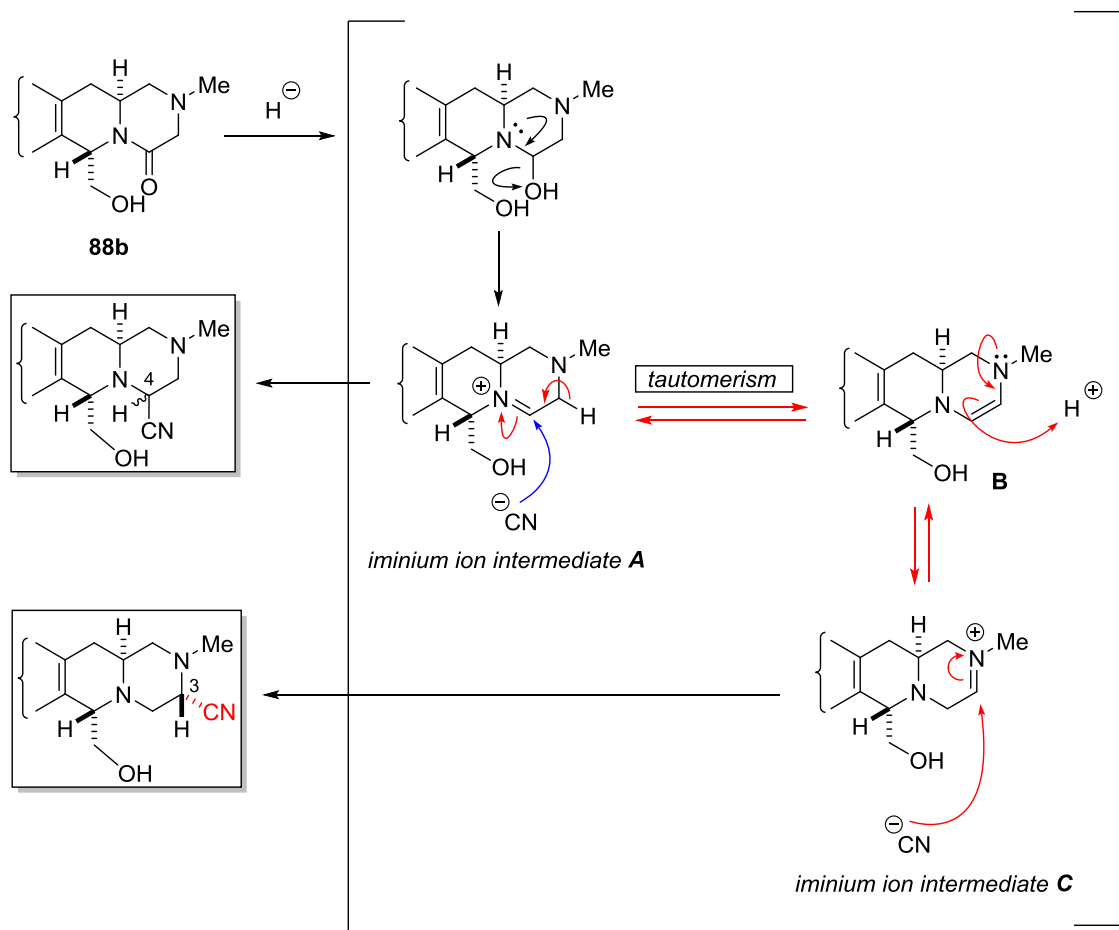


Chart 36

また、それぞれの α -アミノニトリルの生成における立体選択性の発現について考察した。Myers らは α -モルホリノニトリルの合成における立体選択性発現機構を、以前 Stork が提唱した考え方^{31a)}に基づいて分子内のアミン窒素のローンペアと青酸との水素結合により制御されると説明している (Chart 37)。^{31b)}

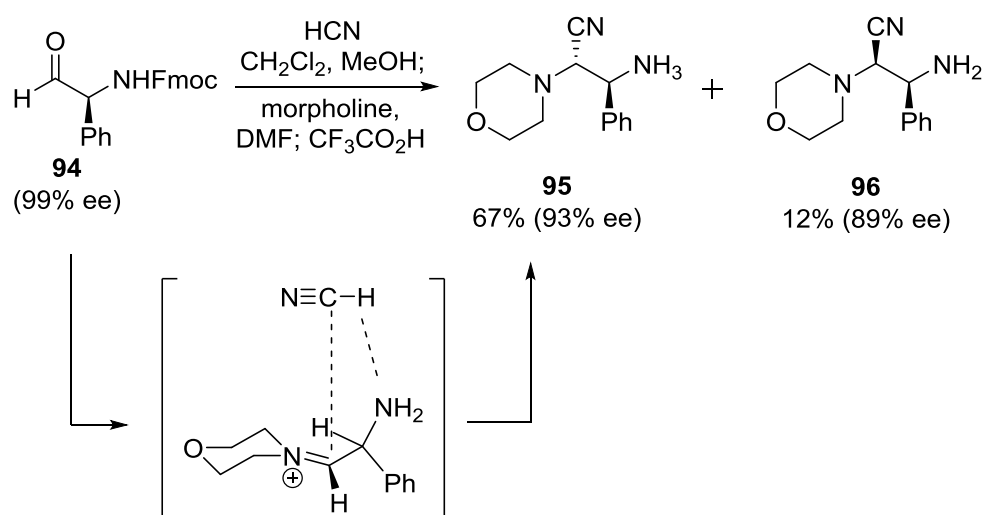


Chart 37 : Selectivity of aminonitrile formation by Myers ^{31b)}

この報告を参考にすると、Conformer A-1 に対するシアノ化が 2 位窒素原子のローンペアと同じ α 側から進行すれば **91b** を与えるはずである。しかし、6 位側鎖による立体障害が大きいため、大部分がピペラジン環が環反転した Conformer A-2 となってから 2 位窒素原子のローンペアと同じ β 面からシアノ化が進行すれば **89b** が得られる。一方で、イミニウム塩 **B** において 5 位窒素原子のローンペアと同じ α 側からシアノ化が進行すれば、3 位シアノ化体 **90b** が得られたと矛盾なく説明できる (Chart 38)。

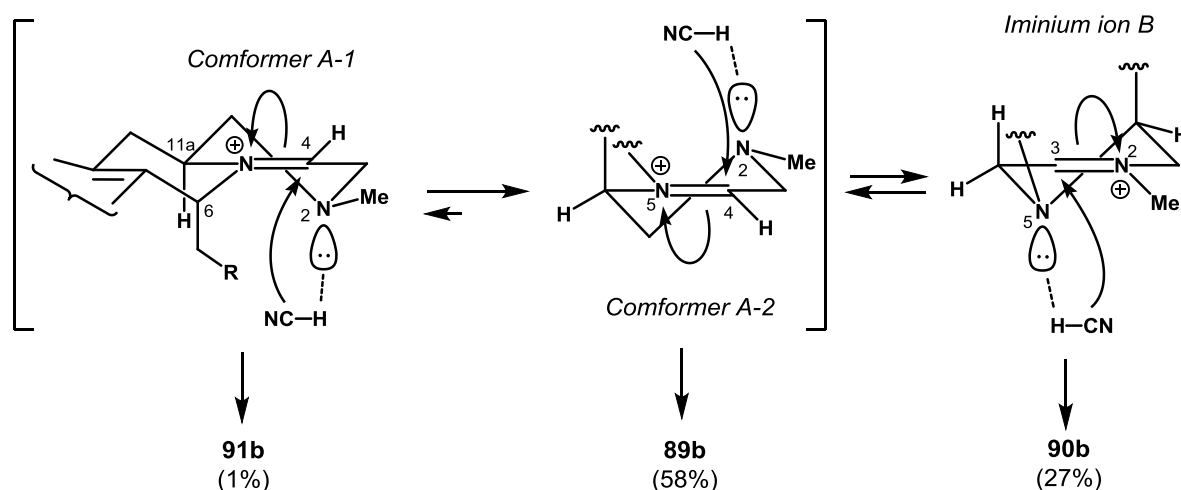


Chart 38

なお、**89b** のさらなる収率向上を目的とする反応の改善について検討したが、これ以上良い結果は得られなかった (Table 9, エントリー 5, 6)。

次にアルコール **89b** から 2,3 の左半部モデルへ変換した (Chart 39)。まずフェノール **89b** を含水アセトニトリル中、CAN で処理したところ対応する *p*-キノン **97b** が得られた。ところが粗生成物はシリカゲルのカラムクロマトによる精製の途中、分解してしまうことが判明した。そこで **97b** は未精製のままアングリカ酸エステル **98b** に 2 段階収率 71% で変換できた。しかし、化学的に不安定な **97b** を経由することは収率の再現性に影響を及ぼしてしまう可能性が高い。そこで他の *p*-キノンエステルの合成は **89b** をエステル化してから、酸化的脱メチル化することにした。

まず **89b** からアセタート **99b** を経て酸化的脱メチル化により *p*-キノンアセタート **100b** を高収率で得ることができた。同様に

して **89b** からプロピオネート **101b** を経て **102b** の合成に成功した。

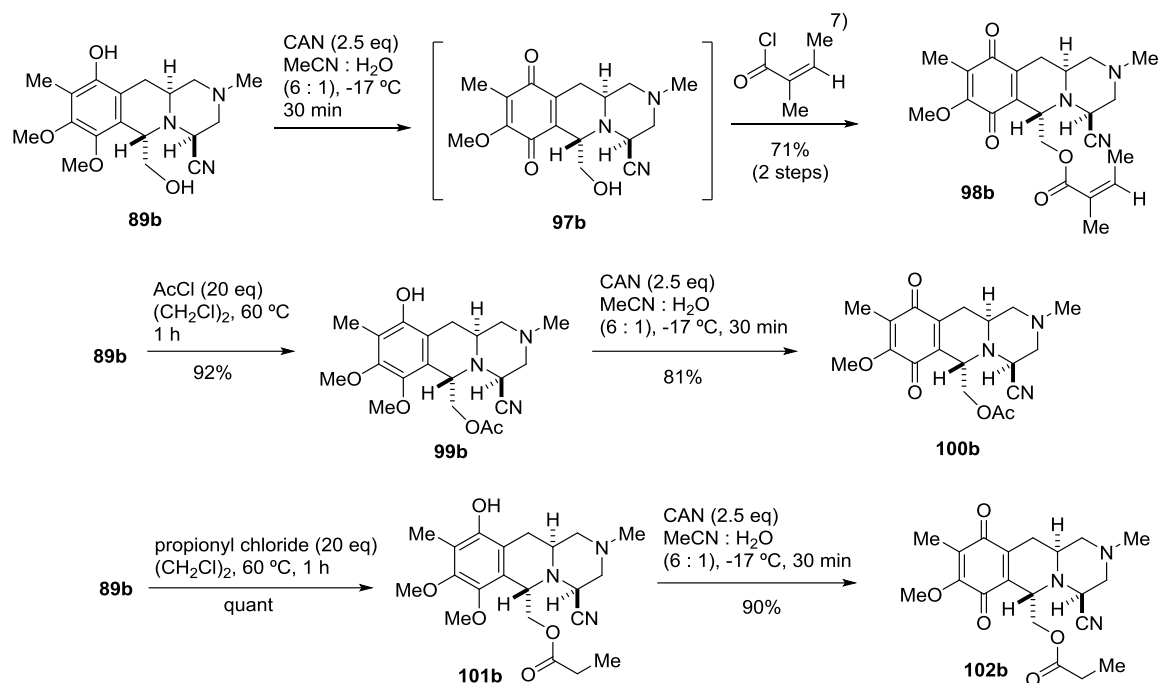


Chart 39

こうして *trans* の相対配置をもつシリーズにおいて α -アミノニトリル官能基をもつ左半部モデル (**98b**, **100b**, **102b**) の合成に成功し、その過程で当初危惧していたいくつかの合成化学上の問題をほぼ解決することができた。そこで、*cis* の相対立体配置をもつアルコール **88a** から同様に対応する *p*-キノンエステルを合成した。すなわちラクタム **88a** を Red-Al® で部分還元、酢酸を加えてから 0.5N / KCN 水溶液で 1 時間攪拌すると対応する α -アミノニトリル **89a** が収率 69% で得られ、**89a** の位置異性体 **90a** が収率 20% で副生した (Chart 40)。

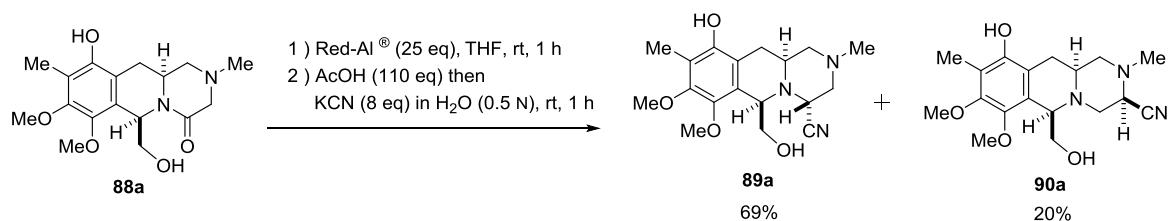


Chart 40

主生成物 **89a** は、HMBC スペクトルにおいて *N*-メチル基のプロトン (δ 2.21 ppm) と C1 および C3 炭素シグナルの相関、さらに C4 メチンプロトン (δ 4.48 ppm) と C6 炭素シグナルに相関が見られることからその平面構造を確認することができる。さらに、¹H-NMR スペクトルにおける結合定数を手がかりとする立体化学の解析からシアノ基の α -配置を確認した (Fig. 16)。

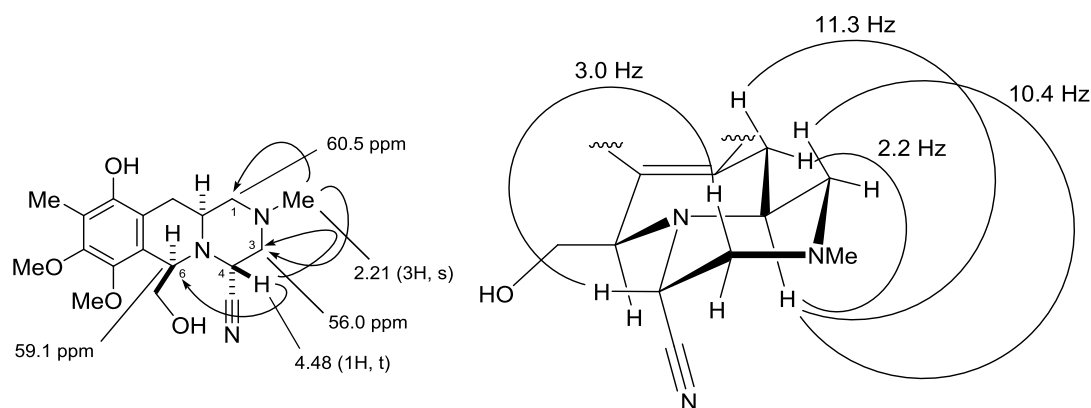


Fig. 16 : Selected HMBC correlations and ¹H-¹H coupling constants of compound **89a**

一方、副生成物である異性体 **90a** の構造もこれまでと同様に NMR スペクトルデータの解析により確認した (Fig. 17)。

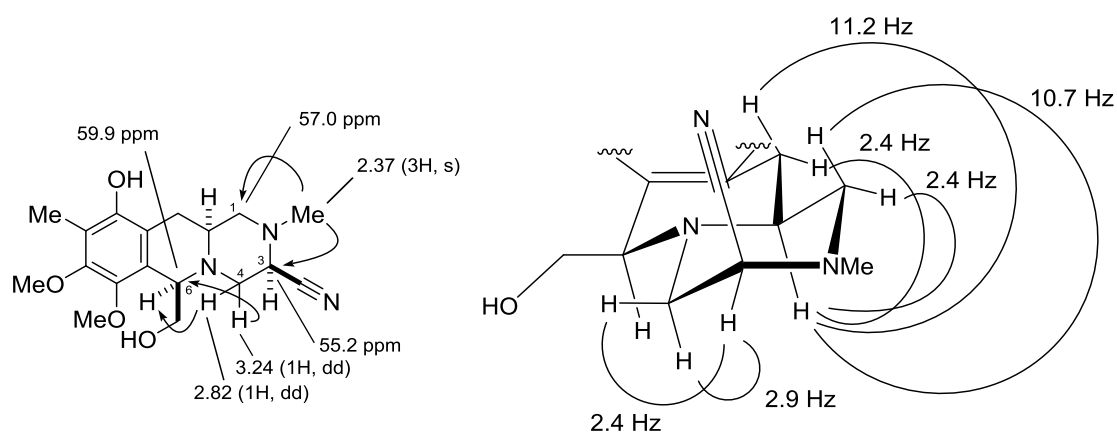


Fig. 17 : Selected HMBC correlations and
 ^1H - ^1H coupling constants of compound **90a**

なお、*cis* 体 **88a** から **89a** と **90a** の生成機構は、*trans* 異性体と同様、窒素のローンペアと同じ側からシアノ基が導入されると考えれば矛盾なく説明できる (Chart 41)。

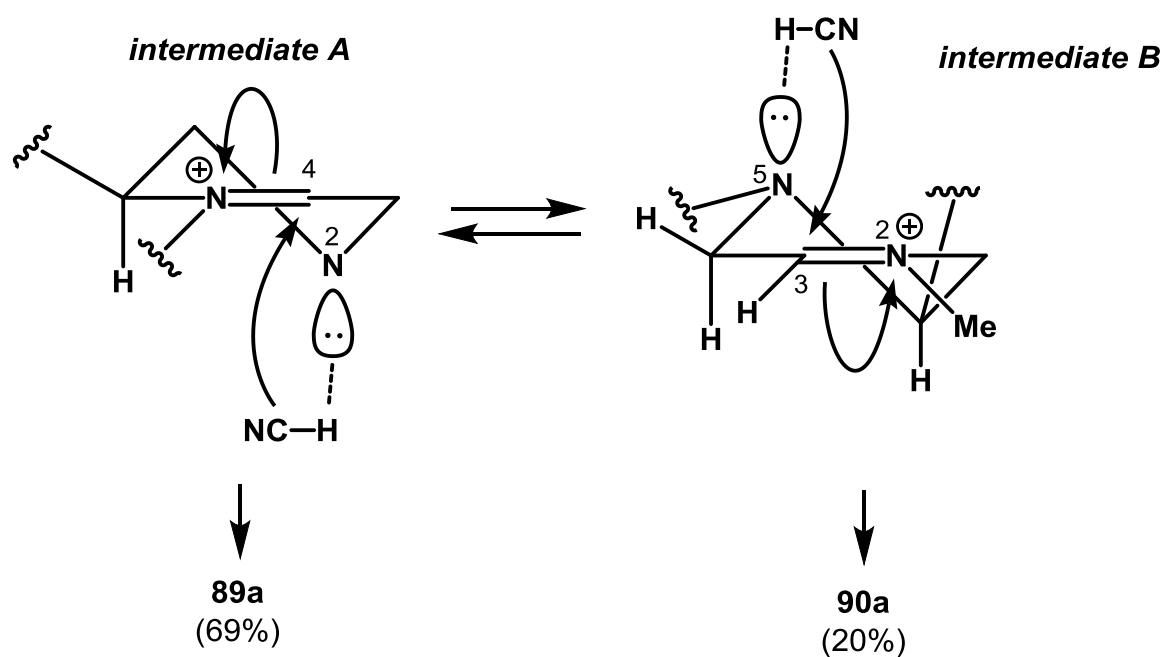


Chart 41

続いてフェノール **89a** を CAN により酸化的脱メチル化すると *p*-キノン **97a** が収率 74%で得られた (Chart 42)。本品は対応する *trans* 異性体 **97b** の場合と異なりカラムクロマトによる精製が可能である。なお、環状キノンアセタール **103a** が収率 22 %で副生した。

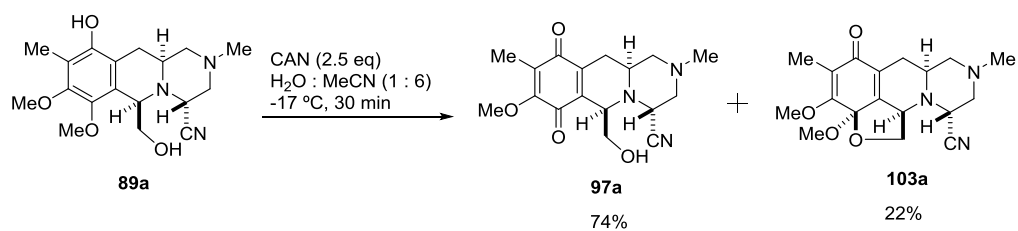


Chart 42

最後にアルコール **97a** をエステル化すると目的とするアンゲリカ酸エステル **98a** が収率 80 %で得られた (Chart 43)。

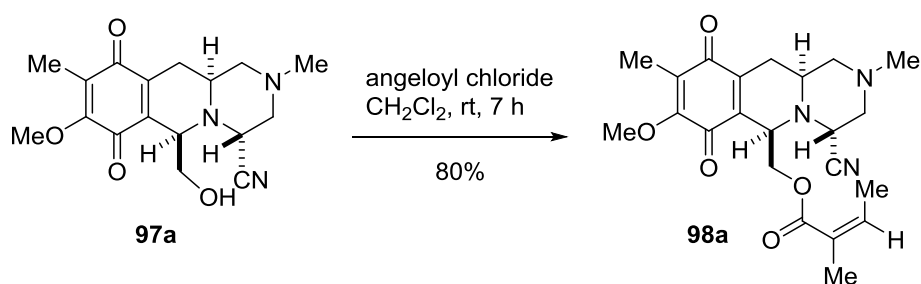


Chart 43

さらに 2 つの *cis* 型 *p*-キノン誘導体 **100a** と **102a** を合成した (Chart 44)。

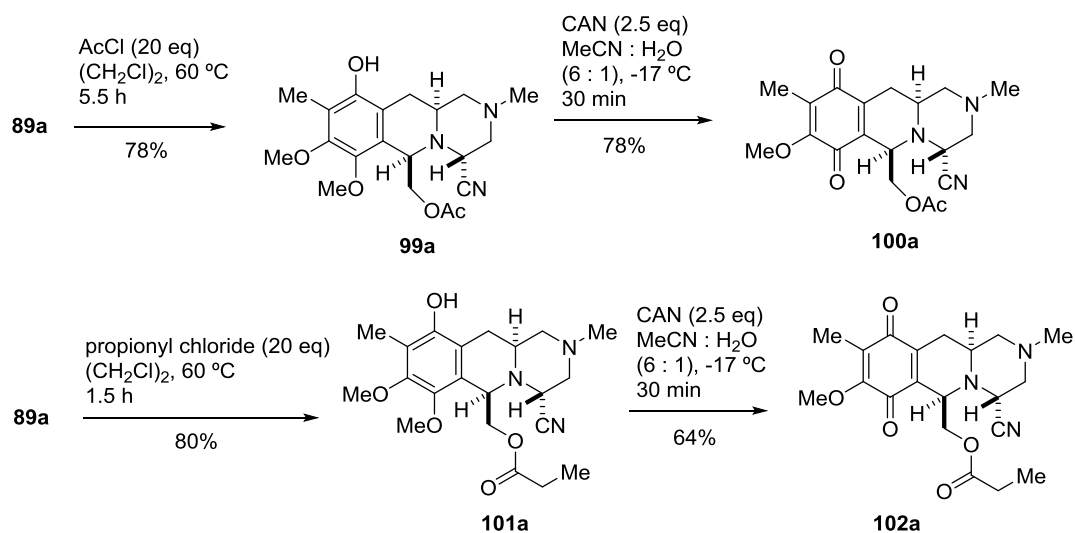


Chart 44

以上のように α -アミノニトリル官能基をもつレニエラマイシン海洋天然物の左半部モデル (3 組、それぞれ 1,3-ジアステレオマー) の合成に成功した。

第二節 サフラマイシン A 左半部モデルの合成

本節ではピルビン酸アミドをもつ左半部モデルの合成について検討した (Chart 45)。本研究の展開には、アミン **107a** を大量に供給する必要がある。まず *cis*-アルコール **81a** にフタルイミドを光延反応条件で導入すると **104a** が収率 60%で得られ、エナミド **83** が 10%副生した。

次に、イミド **104a** を DMF 中、チオフェノールで脱ノシル化、生じた第二級アミン **105a** を *N*-メチル化して **106a** とした。最後に **106a** をエタノール中、ヒドラジーン-水和物とともに 60 °C にて 1 時間反応させると、アミン **107a** が得られた。

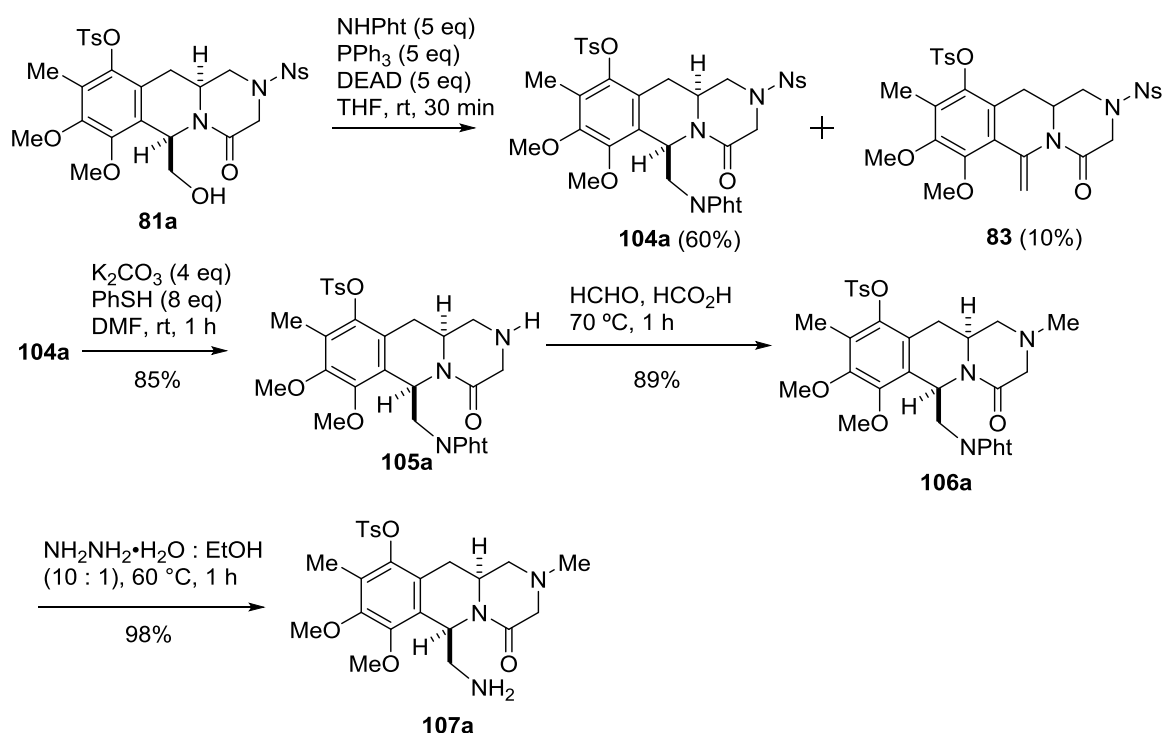


Chart 45

次に、**107a** からシアノ基導入前駆体 **111a** に誘導した (Chart 46)。はじめに、ヒドラジン-水和物により **107a** を脱トシル化すると脱保護に続いて側鎖の第一級アミンと 4 位のラクタムカルボニル基の間で分子内脱水縮合したイミン **108a** が収率 84% で得られた。一方、**107a** を MeOH 中、Mg を用いて脱トシル化³²⁾ するとフェノール **109a** が収率 66%、**108a** が収率 10% でそれぞれ得られた。このように、側鎖のアミノメチル基は塩基性条件下、4 位のカルボニル基と容易に環化する。そこで、あらかじめ **107a** のアミノメチル側鎖を Boc 基で保護して **110a** に変換後、脱トシル化すると **111a** が高収率で得られた。

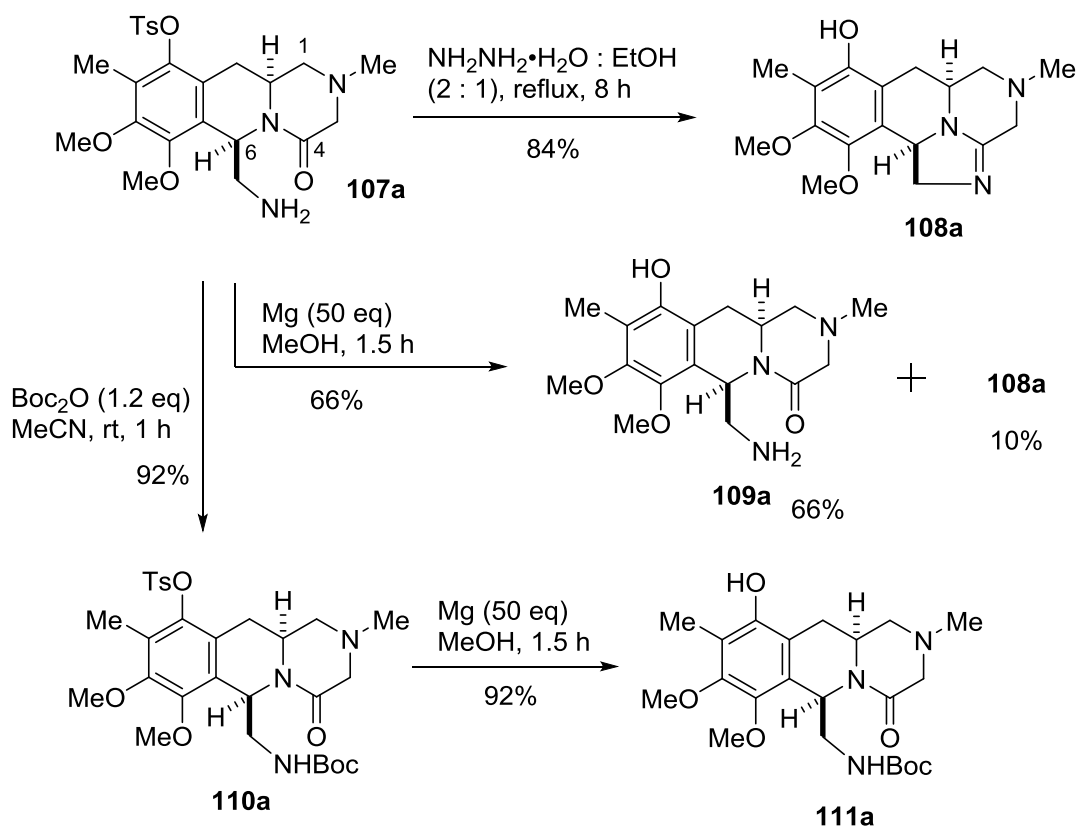


Chart 46

次に、鍵段階であるラクタムカルボニル基を手がかりとするシアノ基の導入について検討した (Chart 47)。はじめに **111a** をこれまでの最も良い反応条件を用いて処理したが目的とする 4α -シアノ体 **112a** の収率は 36%であり、主に位置異性体 **113a** が収率 51%で得られた。

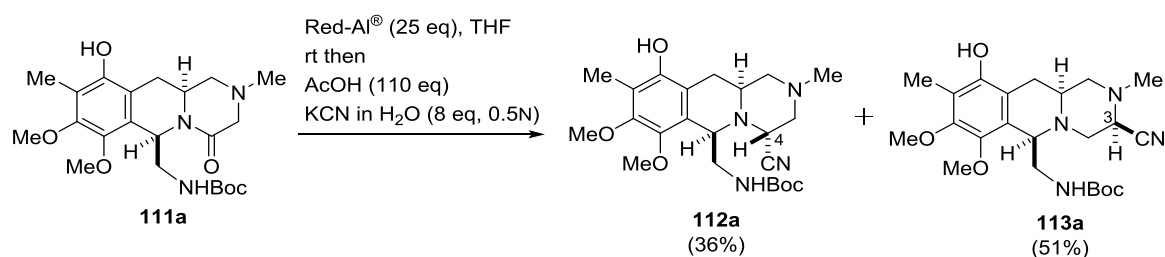


Chart 47

すでに Chart 40 (51 ページ) に示した結果と異なり、今回、 3β -シアノ化された化合物 **113a** が主生成物として得られた理由は次のように説明できる (Chart 48)。

すなわち、ラクタム **111a** の部分還元により生じるイミニウムイオン中間体 **A** の 6 位側鎖が嵩高いため、イミニウム水素原子と大きなアシル型 1,3-ひずみがはたらく。一方、エナミンを介して生じるイミニウムイオン中間体 **B** は熱力学的に優位であり、窒素のローンペアのアシストによる β 側からのシアノ基の付加が進行して **113a** を与えた。

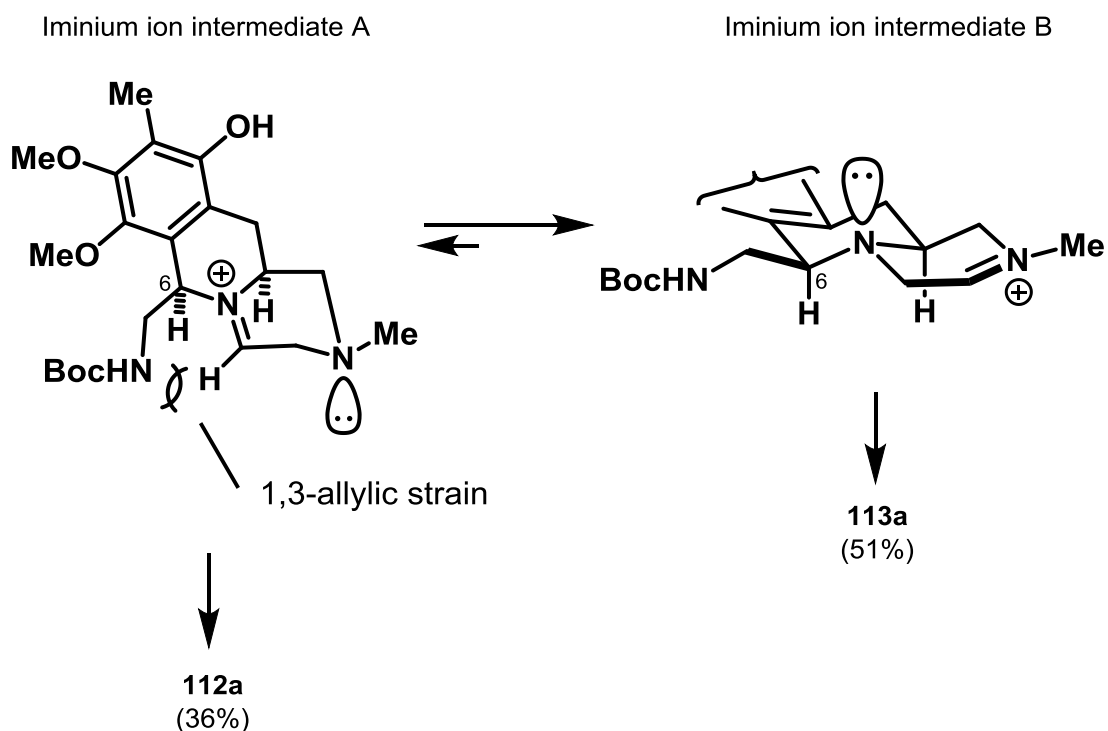


Chart 48

なお、両生成物の構造はこれまで同様 NMR スペクトルの解析結果を参考にして確認した (Fig. 18, 19)。

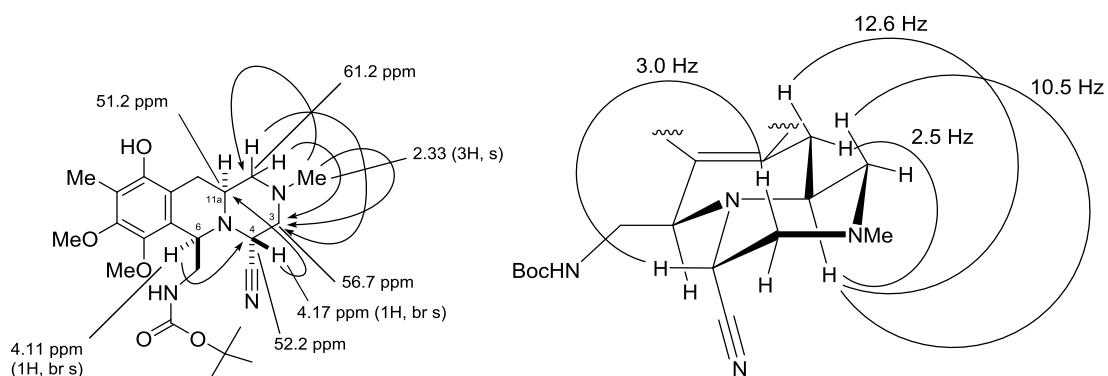


Fig. 18 : Selected HMBC correlations and ¹H-¹H coupling constants of compound **112a**

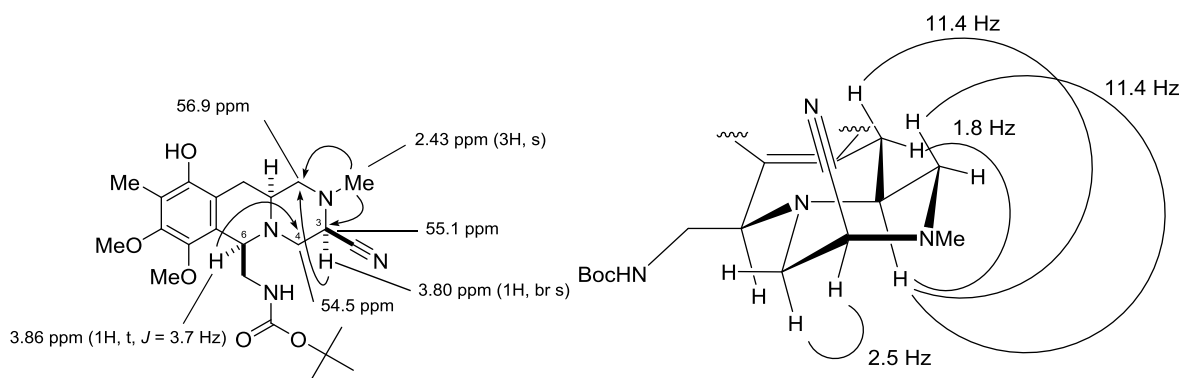


Fig. 19 : Selected HMBC correlations and
 ^1H - ^1H coupling constants of compound **113a**

収率の面でさらなる向上が必要であるものの、本来の目的を達成するため、合成研究を先へ進めることとした。

まず、フェノール **112a** を 4N / HCl 酢酸エチル溶液で脱 Boc 化して **114a** を収率 79%で得た (Chart 49)。次に、アミン **114a** を塩化メチレン中、トリエチルアミン存在下、ピルビン酸クロリド 1.0 当量でアシル化させたところアミド **115a** を収率 85%で得ることができた。

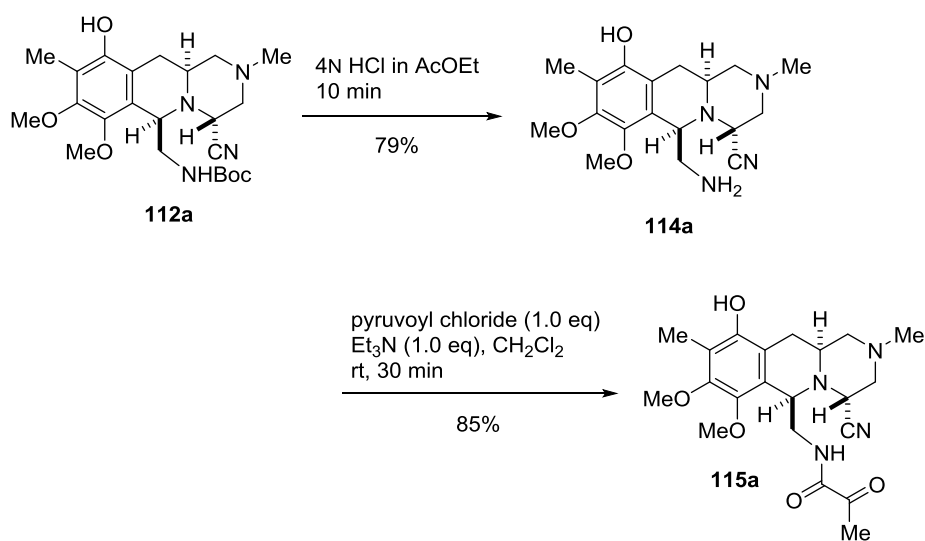


Chart 49

最後に、フェノール **115a** を CAN で酸化的脱メチル化してサフラマイシン A と同じ 1,3-*cis* の立体配置をもつ左半部モデル化合物 **116a** を定量的収率で得ることができた (Chart 50)。

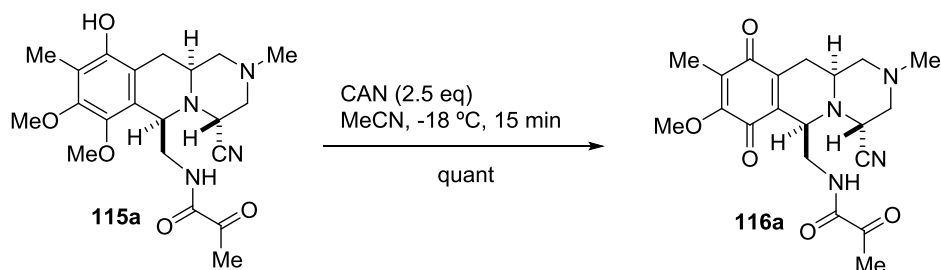


Chart 50

次に、1,3-*trans* のサフラマイシン左半部モデル化合物の合成を 1,3-*cis* シリーズの合成に準じて検討した。まず、アルコール **81b** からイミド **104b** の合成は収率 95%で進行した (Chart 51)。この場合、エナミド **83** は全く副生しなかった (p.55, Chart 45 参照)。ここで、**74** から **104b** が直接得られないかと考えた。すなわち、文献³³⁾に従いフタロイルオキシアセトアルデヒドジメチルアセタール **117** を合成し、**74** と Pictet-Spengler 環化させたところ **104b** が定量的に得られた。

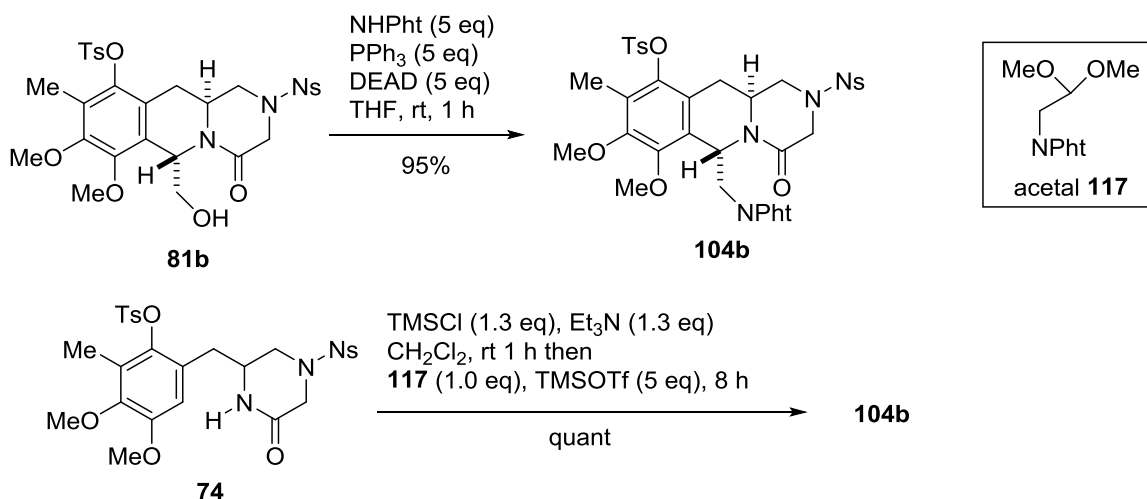


Chart 51

続いて、イミド **104b** をフェノール **111b** へ変換した (Chart 52)。すなわち、**104b** を脱ノシル化して第二級アミン **105b** に収率 87%で変換した。次に **105b** を還元的メチル化して *N*-メチル体 **106b** を収率 89%で得た。ここで **106b** を短時間、ヒドラジン処理することにより、アミン **107b** としてから、再度ヒドラジン処理することにより、脱トシル化したフェノールアミン **109b** を高収率で得た。ここでは *cis* シリーズと異なり、側鎖のメタノールアミンがラクタムカルボニル基と分子内脱水縮合した環状イミンが全く生じないことは興味深い。最後にアミン **109b** を Boc 基で保護して **111b** を定量的収率で得ることができた。

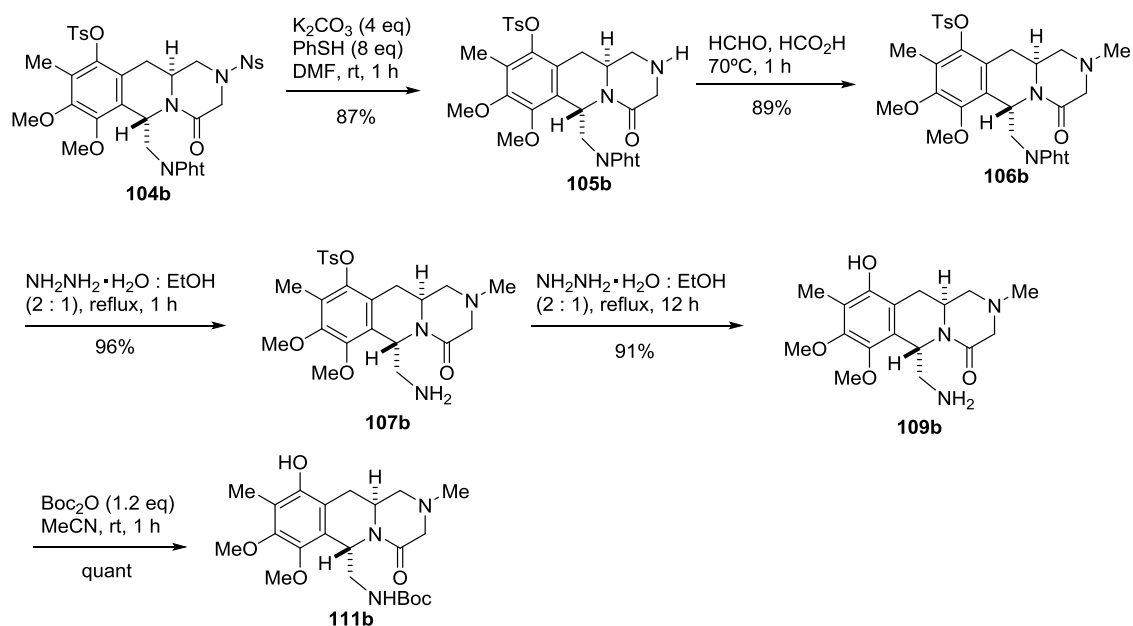


Chart 52

続いて **111b** のラクタムカルボニル基を Red-Al®にて部分還元後、酢酸存在下 KCN 水溶液で処理すると目的とする 4 位アミノニトリル **112b** と異性体 **113b** がそれぞれ 61%と 9%の収率で得られた (Chart 53)。

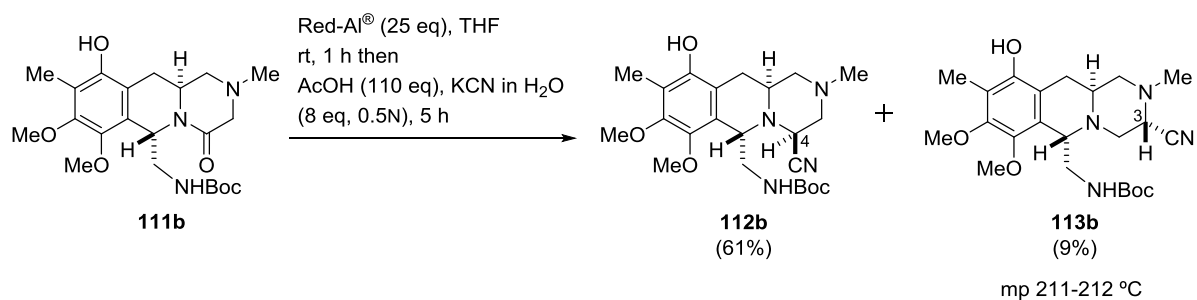


Chart 53

主生成物 **112b** の平面構造はこれまで同様、HMBC 相関から確認した。また、シアノ基の立体配置については ^1H -NMR における結合定数を手がかりとして確認した (Fig. 20)。

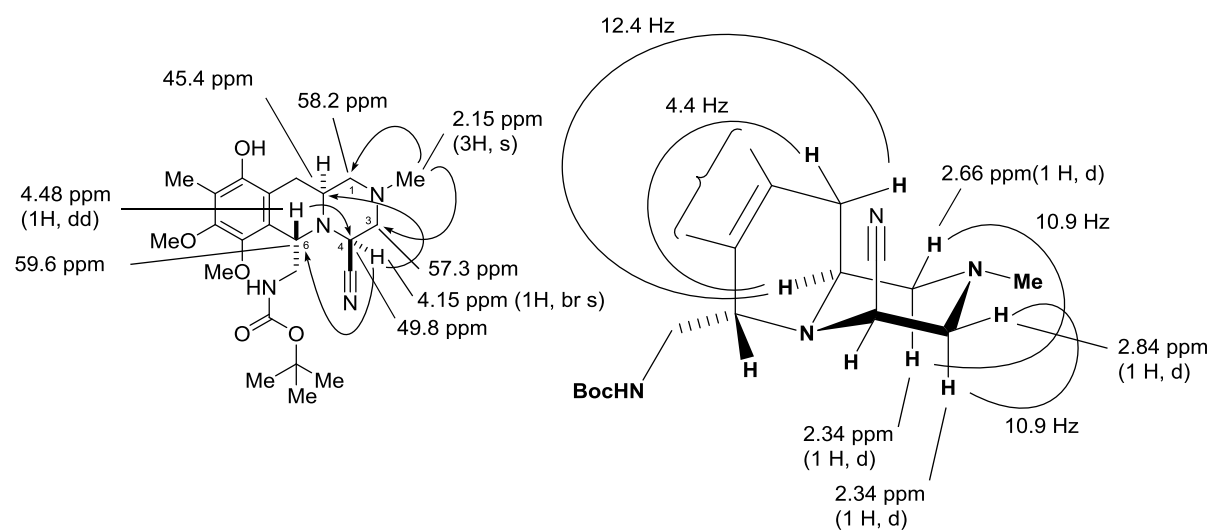


Fig. 20 : Selected HMBC correlations and ^1H - ^1H coupling constants of compound **112b**

一方、副生成物 **113b** (mp 211-212 °C) の平面構造は HMBC 相関と結合定数から確認し、最終的に X 線結晶構造解析にて決定した (Fig. 21, 22)。

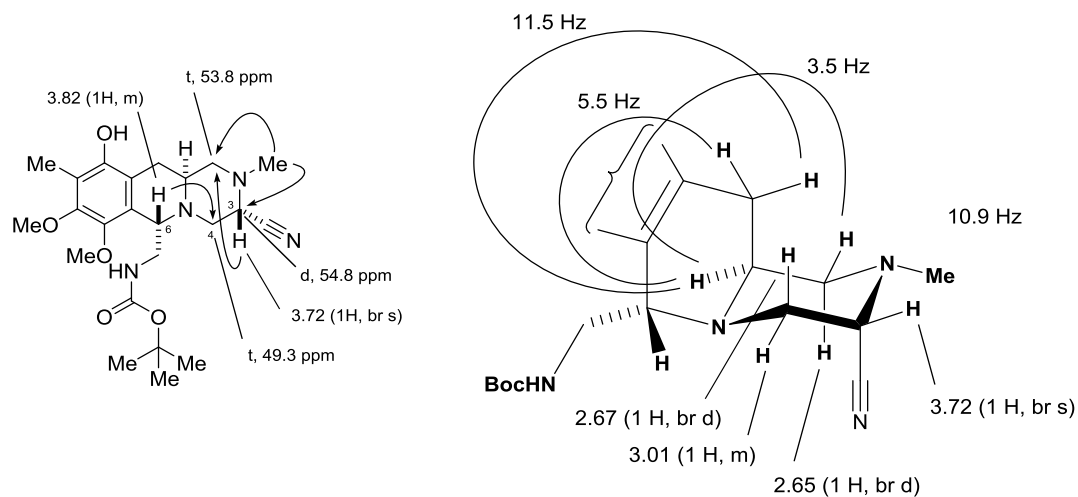


Fig. 21 : Selected HMBC correlations and ^1H - ^1H coupling constants of compound **113b**

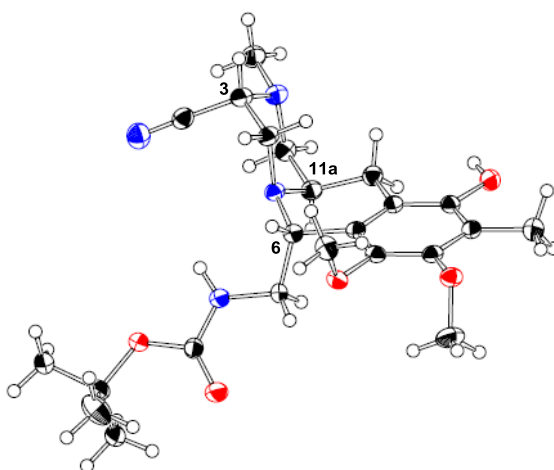


Fig. 22 : ORTEP structure of compound **113b**

続いて主生成物 **112b** の塩化メチレン溶液に TFA を加え室温で攪拌させたところ、予期せぬことにアミン **114b** の分子内環化まで

反応が進行したと思われるイミダゾリジン体 **118b** が収率 94%で得られた (Chart 54)。

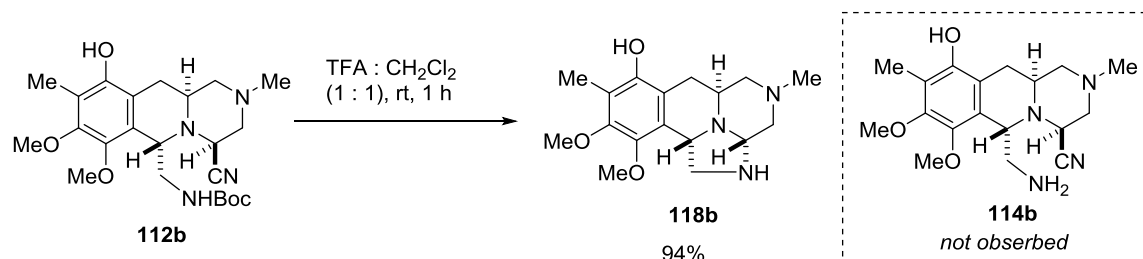


Chart 54

本品は ¹³C-NMR スペクトルにおいてシアノ基に特徴的に現れる (δ 118 ppm) 付近の炭素シグナルが消失し、代わりに (δ 74.7 ppm) にメチン炭素シグナルが新生したことに加え、その炭素に対して 12 位のメチレンプロトンから HMBC 相関が観測された (Fig. 23)。

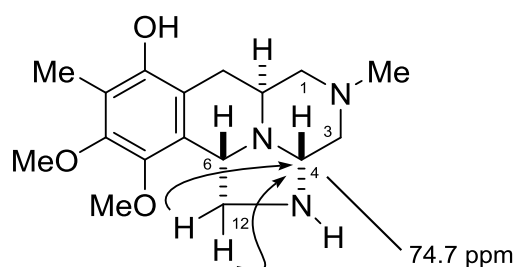


Fig. 23 : Selected HMBC correlations of compound **118b**

そこで **112b** の脱 Boc 化を TFA からギ酸に替えて検討したが、この場合は Boc 基を残したまま分子内環化が進行し、環状化合物 **119b** が収率 79%で得られた (Chart 55)。

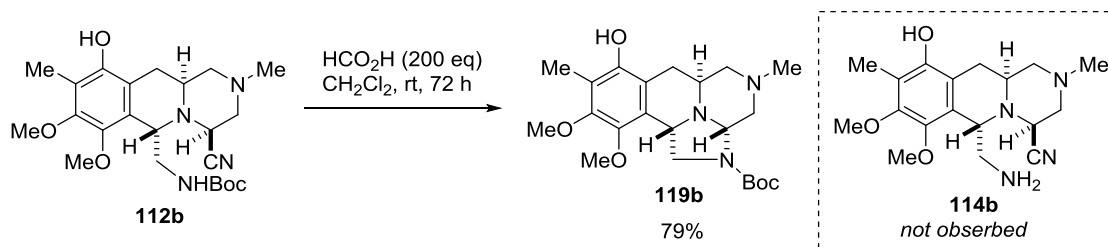


Chart 55

このように *trans* シリーズでは Boc 基の除去よりも速くイミダゾリジン環を形成することがわかった。

そこで環化を防ぐには *N*-Boc 基の求核性を完全に抑える必要があると考え、**112b** に 4N / HCl 酢酸エチル溶液を 30 分間作用させたのち、反応溶媒を真空ポンプで減圧留去して **114b** の塩酸塩としてから、そのジクロロメタン懸濁液に、トリエチルアミンとピルビン酸塩化物を加え、すぐさま反応させるとアミド **115b** が収率 45%で得られた (Chart 56)。

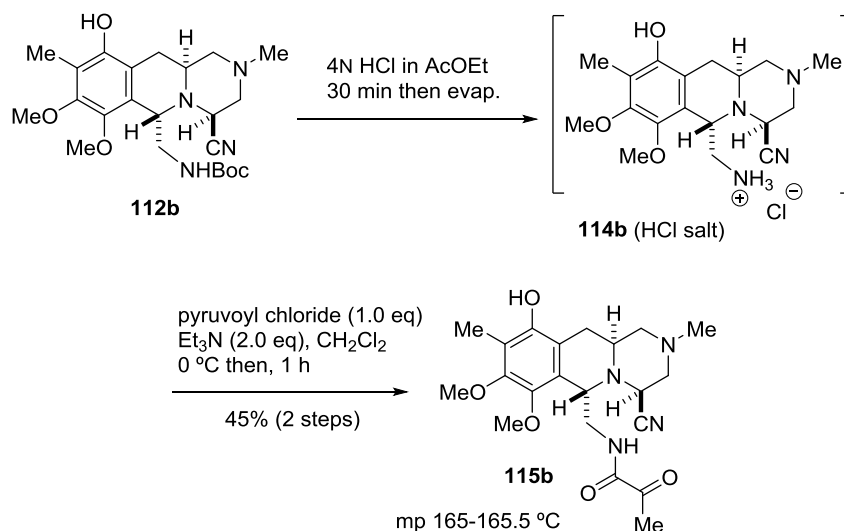


Chart 56

アミド **115b** は mp 165-165.5 °C の無色プリズム晶であり、X 線結晶構造解析から、4 位シアノ基が β 配置であることを確認した (Fig. 24)。

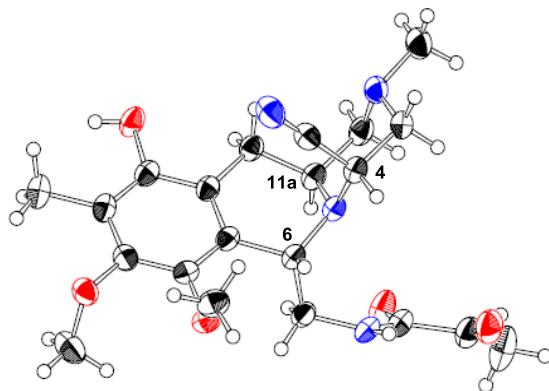


Fig. 24 : ORTEP structure of compound **115b**

なお、**112b** の脱 Boc 化により得たアミンに存在する窒素原子のうち、どの窒素原子がプロトン化されやすいか確認するために **112b** の 4N / HCl 酢酸エチル溶液を 30 分間攪拌させたのち、減圧留去して得た残留物を DMSO 中で ^1H -NMR 測定した。その結果 (δ 8.28 ppm) に 3H 分のシングレットが観測された。さらに H-H COSY スペクトルからこのシグナルと 12 位メチレンプロトンとの間にクロスピークが確認できた (Fig. 25)。従って、**114b** の第一級アミンがプロトン化されることにより、4 位炭素への求核攻撃を防いでいることが明らかとなった。

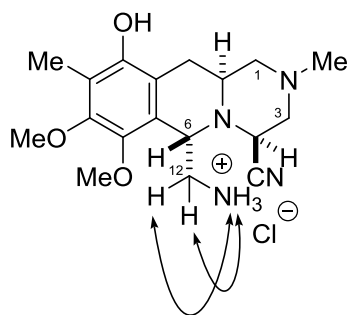


Fig. 25 : Selected H-H COSY correlations of compound **114b**

最後に、**115b** を CAN で処理すると *trans* タイプのサフラマイシン左半部モデル化合物 **116b** が収率 73% で得られた (Chart 57)。

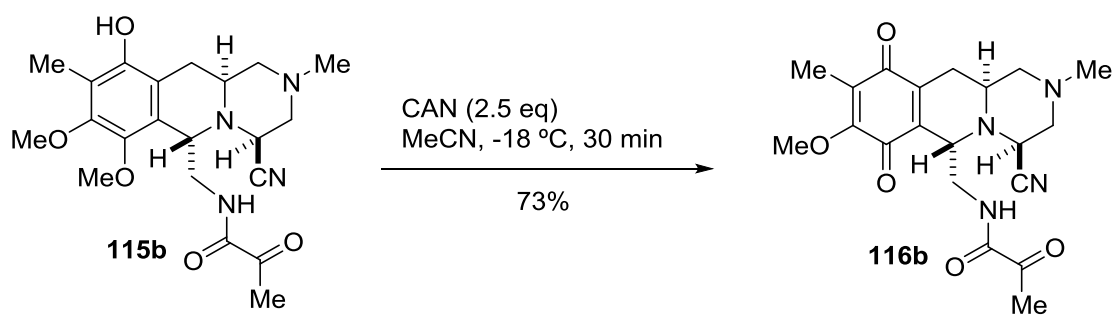


Chart 57

第三節 サフラマイシン A 左半部モデルの改良合成

次に、すでに達成した *cis* タイプのサフラマイシン A モデルの合成における問題点を抽出し、収率改善をはかることとした。まず、アルコール **81a** を光延反応条件で **104a** に変換する工程の収率は 60%であり改善が必要である（p.55, Chart 45 参照）。

また、ラクタム **111a** からアミノニトリル **112a** への変換においては望まない異性体 **113a** が主生成物となる（p.57, Chart 47 参照）。

このような問題点を解決するため、**112a** の別途合成について検討した。

まず、第一の問題はイソキノリン環形成の際に 1 位へ窒素官能基を導入しておけば解決できると考えた。さらに、イソキノリン環の形成に Bischler-Napieralski（B.N.反応と略記する）法を利用すれば 1,3-*cis* の立体化学を容易に誘導できる。すなわち、フェネチルアミン **70** の B.N.反応により **123** としてから、イミンの水素添加により 1,3-*cis* 型の **124** を得る。次に、C 環部を構築して **133a** とすればラクタムの還元的シアノ化の際にイミン-エナミン平衡を未然に防ぐことができるため、第二の問題の解決につながり 4 位選択的にシアノ基の導入ができると予想した（Chart 58）。

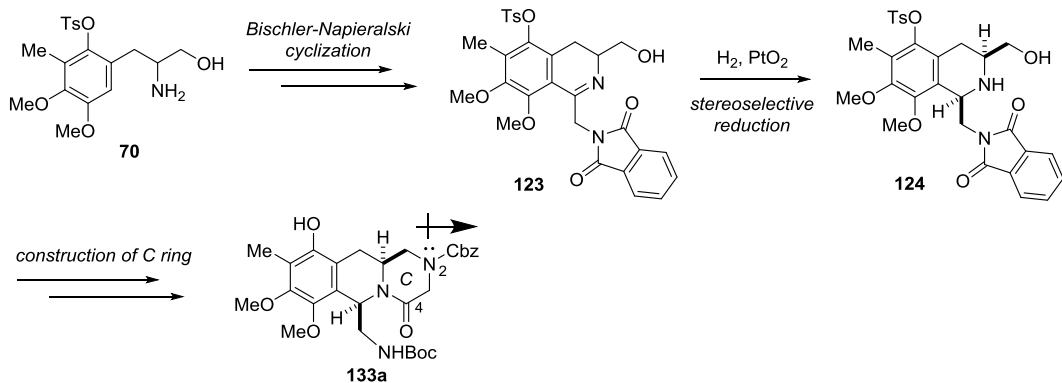


Chart 58

まず、フェネチルアミン **70** をジクロロメタン中、 -17°C で、トリエチルアミン存在下、フタロイルグリシンクロリド³⁵⁾と反応させると、アミド **120** が定量的収率で得られた。ここで **120** の第一級水酸基をアセチル基で保護して **121** に変換、これを 3 当量のオキシ塩化リンとともにアセトニトリル中、4 時間加熱還流させたとろろジヒドロイソキノリン **122** が収率 97%で得られた。さらにアセタート **122** の加水分解によりアルコール **123** を収率 79%で得た (Chart 59)。

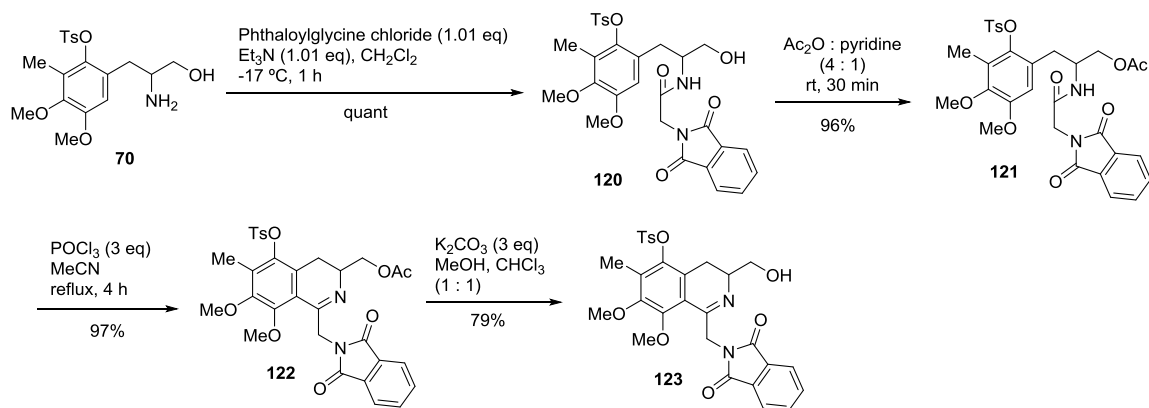
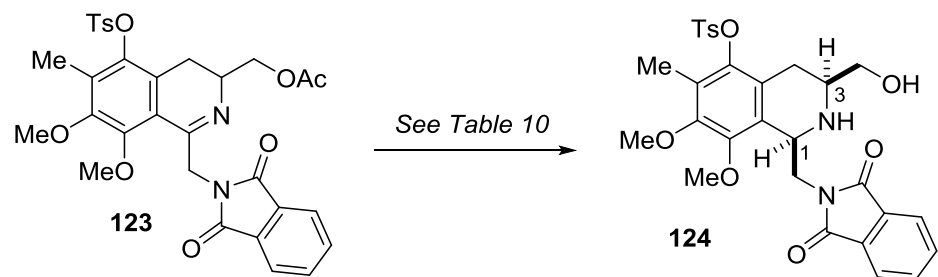


Chart 59

次に、イミン **123** を水素添加して 1,3-*cis*-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン **124** に変換した (Table 10)。



Entry	Conditions				Yield (%)	Recoverd SM (%)
	cat.	eq	Acid	Time (h)	124	123
1	20% Pd/C	0.1	AcOH	36 h	26%	68%
2	20% Pd/C	0.1	TFA	36 h	36%	56%
3	PtO ₂	0.1	AcOH	2.5 h	quant	—
4	PtO ₂	0.05	AcOH	18 h	94%	—

Table 10 : Stereoselective hydrogenation of imine **123**

まず、**123** をクロロホルム : メタノール (1 : 1) 中、20%パラジウム炭素存在下、酢酸を体積比 (20 : 1) の割合で添加して接触還元すると、1,3-*cis* 体 **124** が収率 26%で得られ、原料 **123** を 68%で回収した (エントリー 1)。また、酢酸を TFA に替えて接触還元したが、いまだ反応の進行は遅く **124** を収率 36%で得たものの **123** を 56%で回収した (エントリー 2)。一方、触媒をパラジウム炭素から酸化白金に替えて接触還元すると **124** を定量的収率で得ることができた (エントリー 3)。なお、高価な白金の使用量を抑えるため、触媒を 0.05 当量まで減じたところ反応時間の延長とわずかながら収率の低下がみられた (エントリー 4)。

ここまで計画どおりに 1,3-*cis* 体 **124** を得ることができたので、次に C 環の形成について検討した (Chart 60)。まず、アミン **124** の窒素原子を Boc 基で保護して **125** を収率 92% で得た。次にアルコール **125** にノシル基で活性化したグリシンエステルを光延反応条件で反応させ **126** としてから、TFA で脱 Boc 化して **128** を経てラクタム **104a** に変換した。本品は、先に合成した標品 (p.55, Chart 45 参照) との各種スペクトルおよび TLC による直接比較により完全に一致した。

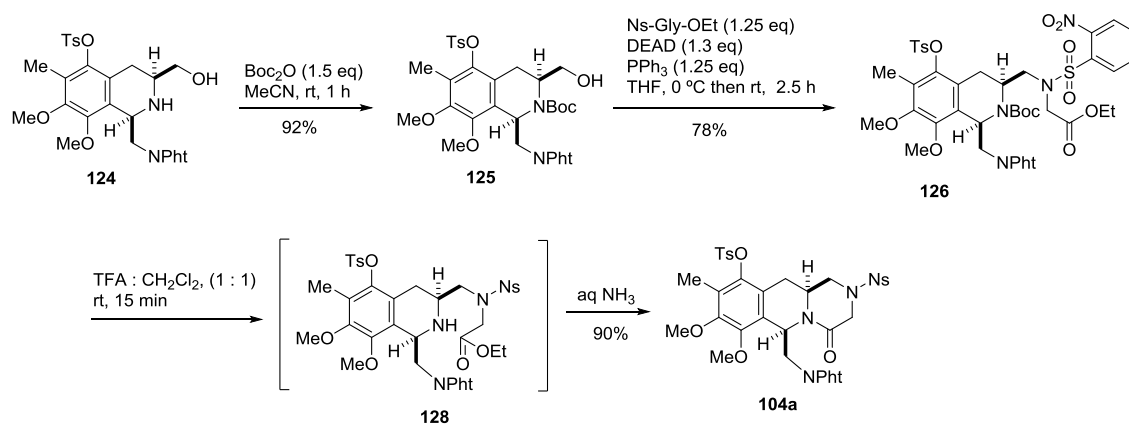


Chart 60

次に、**104a** の脱ノシル化により収率 85% で得られる **105a** をジクロロメタン中、トリエチルアミン存在下、CbzCl と反応させると **130a** が定量的に得られた (Chart 61)。次に **130a** をエタノール中、ヒドラジン処理してアミン **131a** を収率 99% で得た。続いて第一級アミン **131a** の窒素原子を Boc 保護して **132a** としてから、金属 Mg を用いて脱トシル化するとフェノール **133a** が収率 94% で得られた。

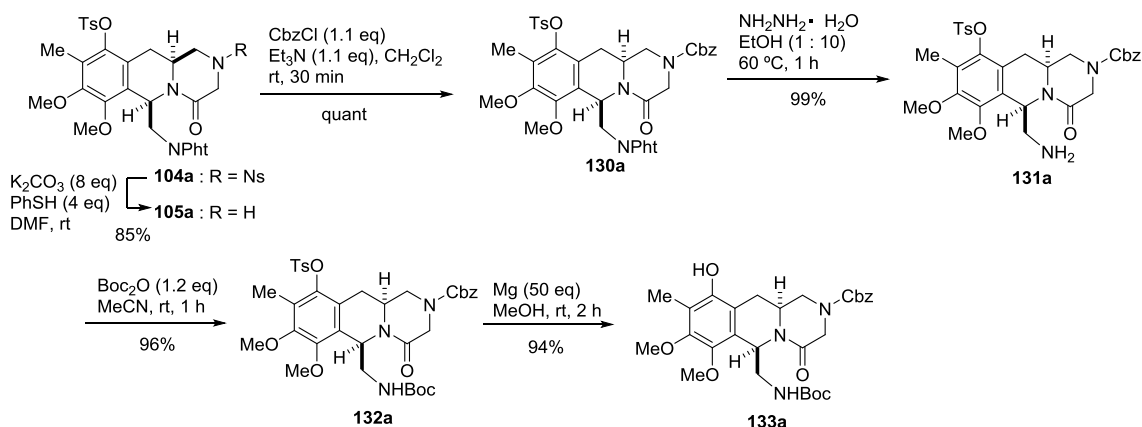
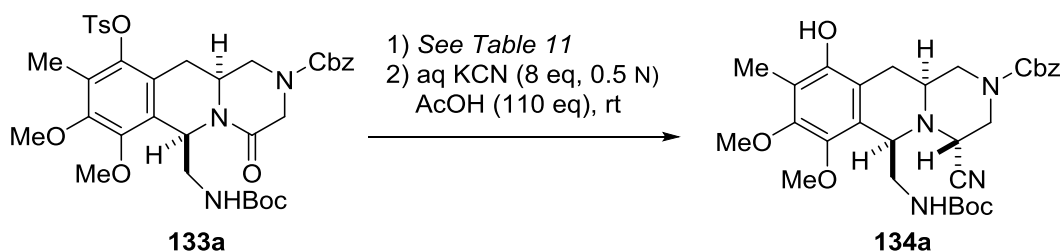


Chart 61

ここでラクタム **133a** の還元的シアノ化について検討した (Table 11)。



Entry	Conditions			Yield (%)
	Reductant	Temp	reduction Time	
1	Red-Al [®] (25 eq)	-17 °C to 0 °C	1 h	decomp.
2	LiAlH ₄ (25 eq)	-17 °C	2 h	79%

Table 11 : Partial reduction and cyanation of **133a**

まず、**133a** のラクタムカルボニル基を THF 中、これまでと同様 Red-Al[®]で還元した。しかし、-17 °C で還元剤を加えると直ちに分解反応が起こり、目的とする **134a** を得ることはまったくできなかった (エントリー 1)。一方 **133a** の還元を LiAlH₄に

替えて行くと、すばやく原料が消失したので、その後 0.5N / KCN 水溶液と酢酸を加えたところ **134a** を単一の生成物として収率 79%で得ることができた（エントリー 2）。

本品は、HMBC スペクトルにおいて 3 位プロトンシグナル（ δ 4.25 ppm, δ 48.6 ppm）と C1 位炭素シグナルに相関が見られたこと、4 位プロトンシグナル（ δ 4.35 ppm, δ 51.6 ppm）の C11a メチン位炭素シグナルに相関が見られたこと、さらに、6 位プロトンシグナル（ δ 4.00 ppm）と（ δ 52.3 ppm）の C4 位メチン炭素シグナルに相関が見られたことから、その平面構造を明らかにした。さらに、 ^1H -NMR スペクトルにおける結合定数を手がかりとする立体配座解析に基づいてシアノ基の立体配置を確認した（Fig. 26）。

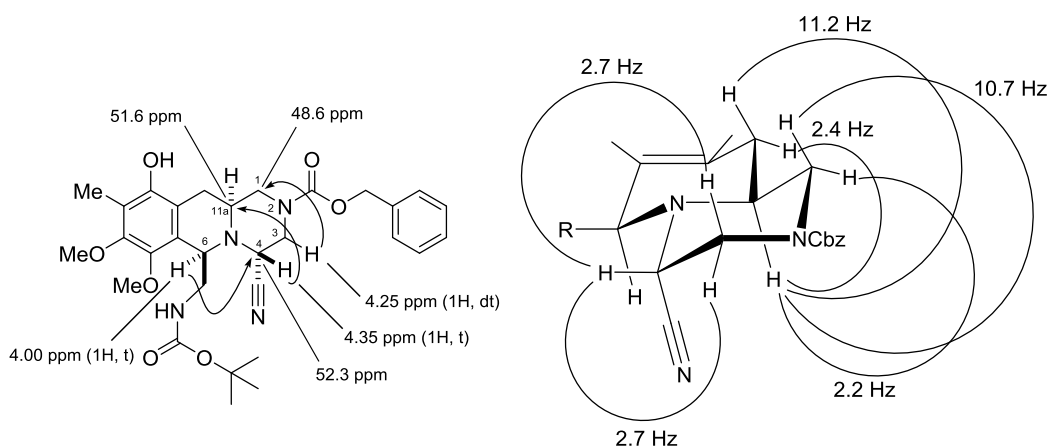


Fig. 26 : Selected HMBC correlations and ^1H - ^1H coupling constants of compound **134a**

以上のように、2 位の窒素原子をカルバマートとして保護して、窒素の塩基性を弱めることにより選択的に 4 位へのシアノ基導入を効率よくおこなう方法を開発した。

続いて **134a** から、先に合成した **112a** への変換を目的として、まずは Cbz 基の除去について検討した (Table 12)。

Entry	Reaction Conditions				Yield	
	Catalyst (10 mmol%)	Solvent	Additive	Time (h)	135a	136a
1	10%-Pd/C	MeOH	AcOH (1/10)	8 h	71%	28%
2	10%-Pd/C	iPrOH	AcOH (1/10)	24 h	65%	18%
3	20%-Pd(OH) ₂ /C	MeOH	AcOH (1/10)	1 h	70%	27%
4	10%-Pd/C	MeOH	Et ₃ N (1.2 eq)	12 h	83%	13%
5	20%-Pd(OH) ₂ /C	MeOH	Et ₃ N (1.2 eq)	1 h	89%	9%

Table 12 : Removal of the Cbz group of **134a**

まず、**134a** をメタノールと酢酸の (10 : 1) 混合溶媒中、触媒量の 10%パラジウム炭素存在下、接触還元するとアミン **135a** が収率 71%で得られたが、シアノ基の還元的脱離による **136a** が収率 28%で副生した (エントリー 1)。そこで **136a** の生成を抑えるために溶媒をイソプロパノールに替えて行ったがほとんど変化はみられなかった (エントリー 2)。次に、触媒を 20%水酸化パラジウムに替えて接触還元したが、ほぼ同様の結果であった (エントリー 3)。ここで、**136a** の副生は共存する酸の影響による脱シアノ化が主な原因ではないかと考え、添加剤を酢酸からトリエチルアミンに変更したところ **136a** の生成を抑えることができた (エントリー 4)。最終的に、**134a** をメタノール中、触媒量の 20%水酸化パラジウム存在下、1.2 当量のトリエ

チルアミンを共存下、接触還元を行なうことで **135a** を収率 89% で得ることができた（エントリー 5）。

最後に、第二級アミン **135a** の Eschweiler-Clarke 反応による還元的 *N*-メチル化を試みたが、多種分解物を与えた（Chart 62）。そこで **135a** を、メタノールおよびアセトニトリルの混合溶媒中、ホルムアルデヒド、酢酸、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元的 *N*-メチル化反応条件に付したところ **112a** を収率 86%で得ることができた。

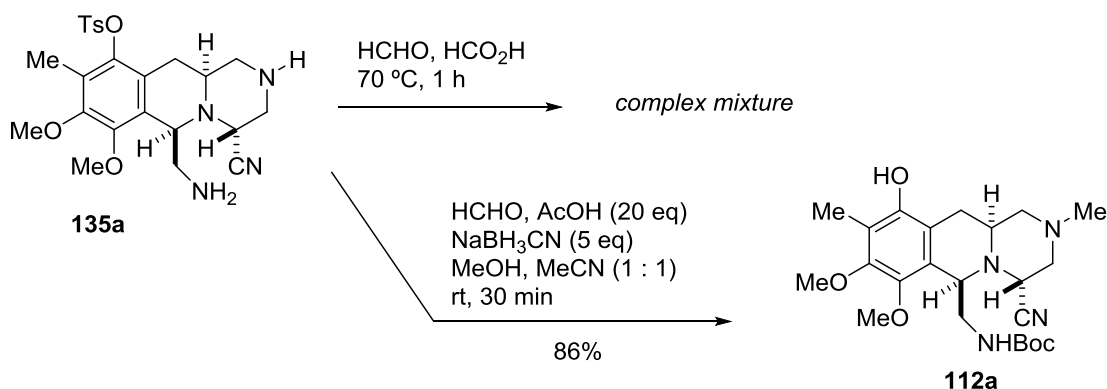


Chart 62

このようにして、これまでの 2 位 *N*-メチル基からカルバマート系保護基である Cbz 基に変更することで、**105a** から 7 工程総収率 54%で **112a** を得ることができるようになり、1,3-*cis* タイプのサフラマイシン A 左半部モデル化合物合成におけるいくつかの問題を解決することができた（Chart 63）。

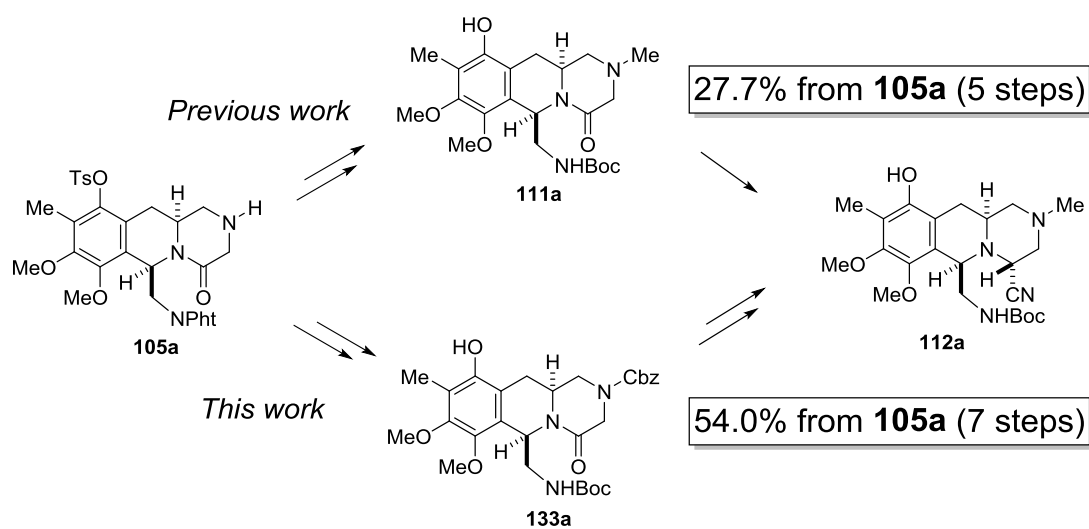


Chart 63

第四章 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5,8-ジオンの

新しい反応の発見

第一節 光に誘起されたメチレンジオキシ架橋形成による

レニエラマイシン T 左半部モデルの合成

キノンの、光、酸、および塩基などに対する高い反応性が知られている。³⁶⁾ そこで著者は様々な *p*-キノンの合成と反応の実施に際して、その取り扱いに細心の注意を払ってきた。その中で、いくつかの *p*-キノンの合成において、マイナー成分がわずかながら混在してくることに気がついた。そこでこれらマイナー成分がどのように生成するかという点に興味をもち、注意深く観察した結果、光により活性化されたユニークな新しいタイプの反応を見出すことができた。

まず、新反応の発見に至った経緯について簡単にふれる。例えば、*p*-キノン **98a** をシリカゲルカラムを用いて精製し、¹H-NMR スペクトルを重クロロホルム中で測定すると、100%純粋なスペクトルチャートが得られた。しかし、すぐに溶媒留去せずに翌日まで NMR 試料管中に放置すると TLC 上わずかながら新たな化合物の生成が確認できた。そこで、以下の操作を行った。

すなわち、レニエラマイシン M の左半部モデル **98a** のジクロロメタン溶液に、18W の蛍光灯ランプを 2 時間照射させながら室温で攪拌したところ、淡黄色の溶液がしだいに無色に変わりフェノール **136a** が収率 65%、**98a** の脱メチル体 **137a** が収率 32%でそれぞれ得られた (Chart 64)。

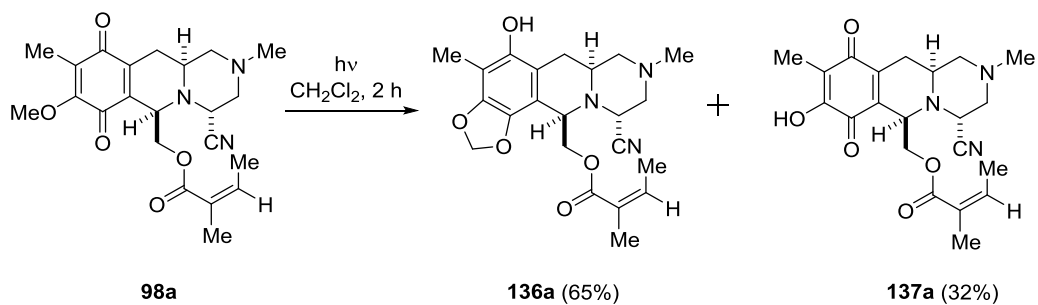


Chart 64

なお、主生成物 **136a** の分子式は高分解能マスペクトルより $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ であることがわかる。また、 ^1H -NMR において原料のメトキシ基メチルプロトンのシグナルが消失し、代わりに (δ 5.78 ppm) と (δ 5.78 ppm) に互いにカップリングしたジェミナルプロトンがそれぞれ二重線として新生した。同様に、 ^{13}C -NMR において (δ 101.2 ppm) に二つの酸素にはさまれた特徴的なメチレン炭素シグナルが観測されたことからその構造を確認した (Fig. 27)。

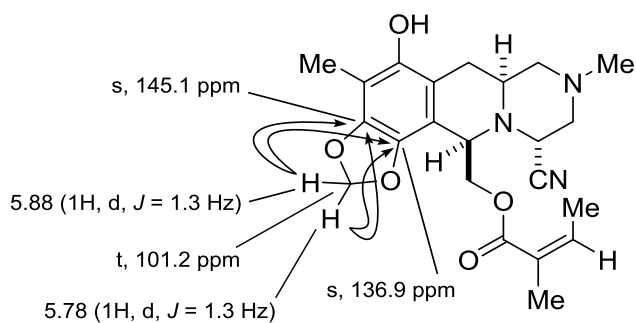


Fig. 27 : Selected HMBC correlations of compound **136a**

なお、当研究室では 2009 年にタイ国に生息する青色海綿 *Xestospongia* sp. の極微量二次代謝物として、レニエラマイシン T

の単離・構造決定を報告したが、³⁷⁾ 著者が得た **136a** は、その左半部部分構造に相当している (Fig. 28)。

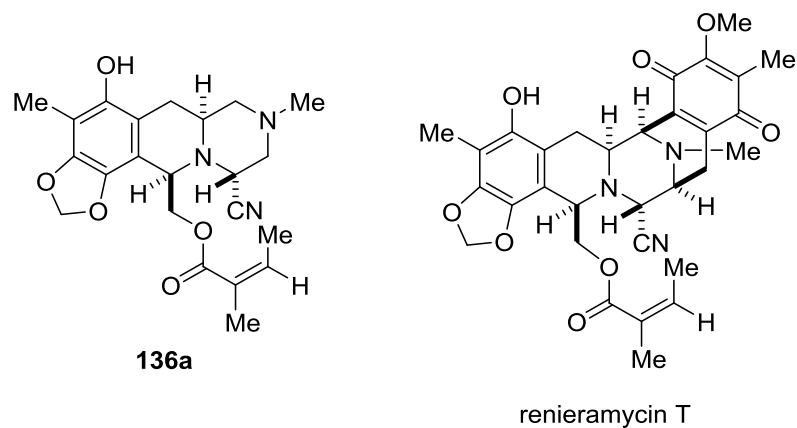


Fig. 28 : Novel ecteinascidin–renieramycin hybrid type
natural product renieramycin T

一方、副生成物として得た **137a** は当教室で報告したレニエラマイシン S ³⁸⁾ の左半部部分構造に相当する (Fig. 29)。

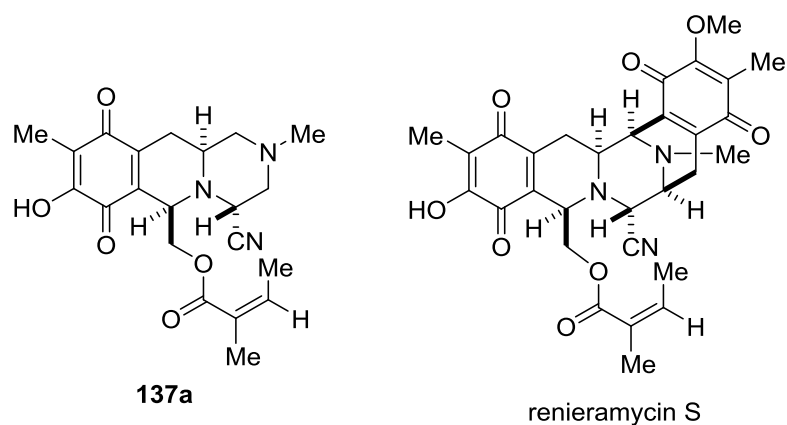


Fig. 29 : A structure of renieramycin S

続いて今回発見した興味深い反応をいくつかの左半部モデルに

応用して基質一般性を確認することとした。すなわち、*p*-キノン **116a**, **116b**, および **98b** に対して同じ条件で光照射したところいずれも高収率で相当するフェノール **140a**, **140b**, および **136b** を与えた。なお、1,3-*cis* 体だけが原料の脱メチル体を副生したが、今のところ、その理由を明らかにすることはできていない (Chart 65)。

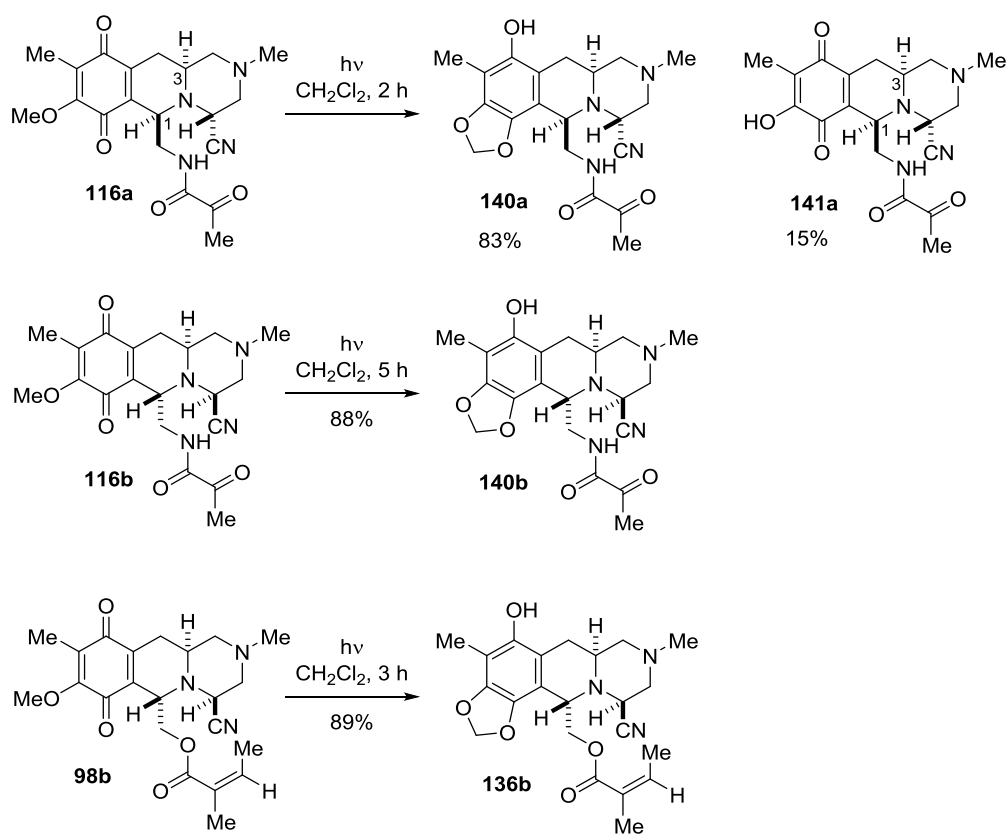


Chart 65

さて、1,3-ジオキシシクロペンタン環を持つフェノール類はいずれも有機溶媒に難溶であった。そこで溶解性の向上を期待して、フェノール **136a**, **b** および **140a**, **b** をそれぞれ、ジクロロメタン中、トリエチルアミン存在下、アセチルクロリドでアセチル化して対応

するアセタート **142a, b** および **143a, b** を高収率で得た (Chart 66)。

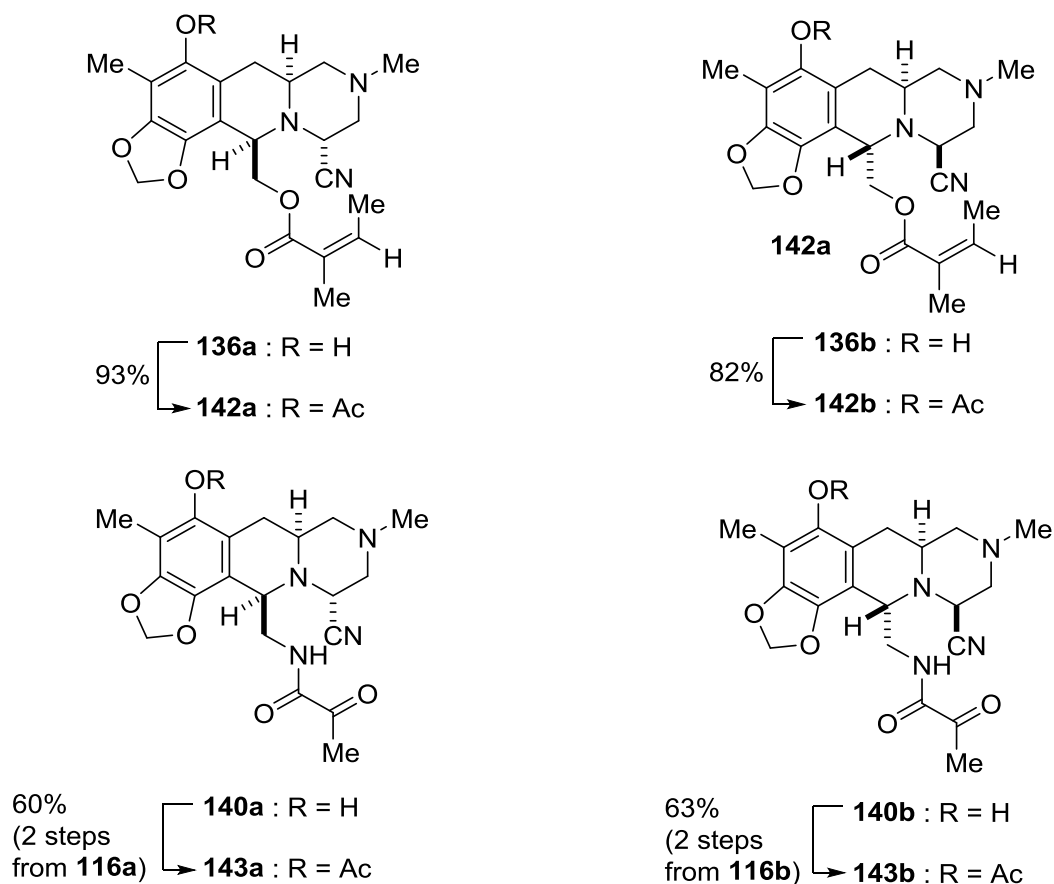


Chart 66

以上のように *p*-キノンの光照射によりメチレンジオキシ架橋をもつフェノールに変換するユニークな新反応を見出した。

本反応の生成物は副生成物も含め、天然物の部分構造を保持している点で、本系天然物の由来を解明するうえで貴重な化学的な情報を提供できたと考えている。当研究室ではこの興味ある光反応の機構解明に継続してチャレンジしている。

第二節 *p*-キノン環の還元的アセチル化に伴う 3,4-位脱水素化反応の発見

レニエラマイシン G モデルの合成の際、アルコール **52b** をピリジン中、無水酢酸で処理したところ、水酸基のアセチル化だけでなく、*p*-キノンの還元的アセチル化と C3-C4 位の脱水素化が進行し、トリアセタート **144** が収率 83%で得られることを見出した (Chart 67)。

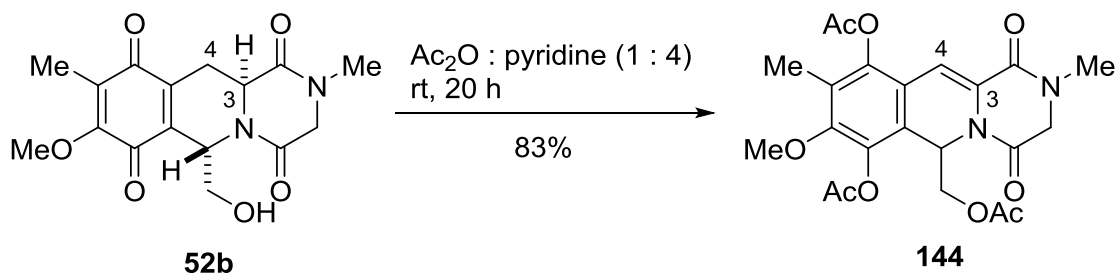


Chart 67

本品の分子式は高分解能マスペクトルから $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$ であり、その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定すると、6つのメチルプロトンシグナルの他、(δ 6.95 ppm) の一重線と $^{13}\text{C-NMR}$ における (δ 108.8 ppm) のオレフィン炭素シグナルが観測された (Fig. 30)。

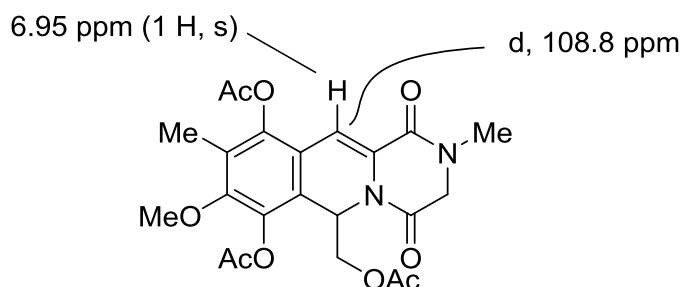


Fig. 30 : Structural elucidation of compound **144**

この反応はまず、**52b** のビニロガスケトンの α 位プロトンをも、ピリジンが攻撃してビニロガスエノラート **A** を生じ、続いてアセタート **B** となる。次に **B** のラクタムカルボニル基の α 位プロトンがピリジンにより引き抜かれて生成するエノラート **C** がアセチル化されトリアセタート **144** が得られたと説明できる。(Chart 68)

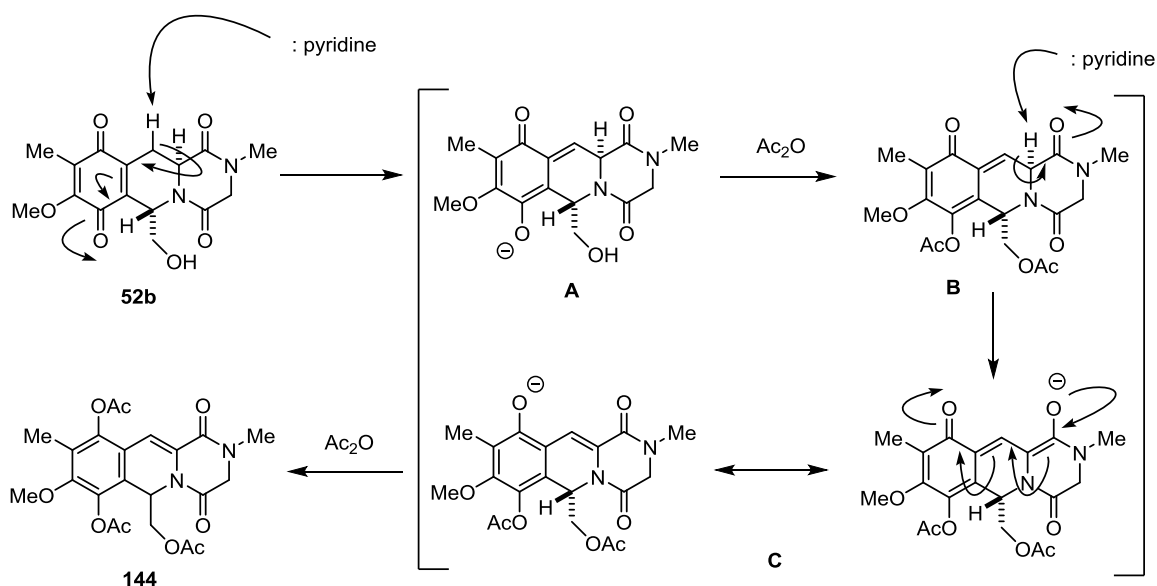


Chart 68

次に、この反応の基質一般性について検討した。まず、この検討に必要な *p*-キノンラクタムを合成した。

p-キノンラクトムの合成 (1,3-*trans* 型)

ここでは 3 つの化合物 (**147b** ~ **149b**) を合成した (Chart 69) 。
まずフタルイミド **55b** をジクロロメタン中、 -17°C にて BBr_3 と
19 時間反応させ 10 位が脱メチル化されたフェノール **145b** を収
率 91% で得た。なお、8 位脱メチル体 **146b** が 2% 副生すると共に、

原料 **55b** を 7%回収した。次にフェノール **145b** を CAN 処理すると *p*-キノン **147b** が収率 93%で得られた。続いて **147b** を脱フタロイル化して **148b** を得たが、本品はカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であった。そこで、**148b** は未精製のままアセチル化するとアミド **149b** が 2 段階収率 65%で得られた。

このようにして、3 種類の 1,3-*trans* 型 *p*-キノンを合成した。

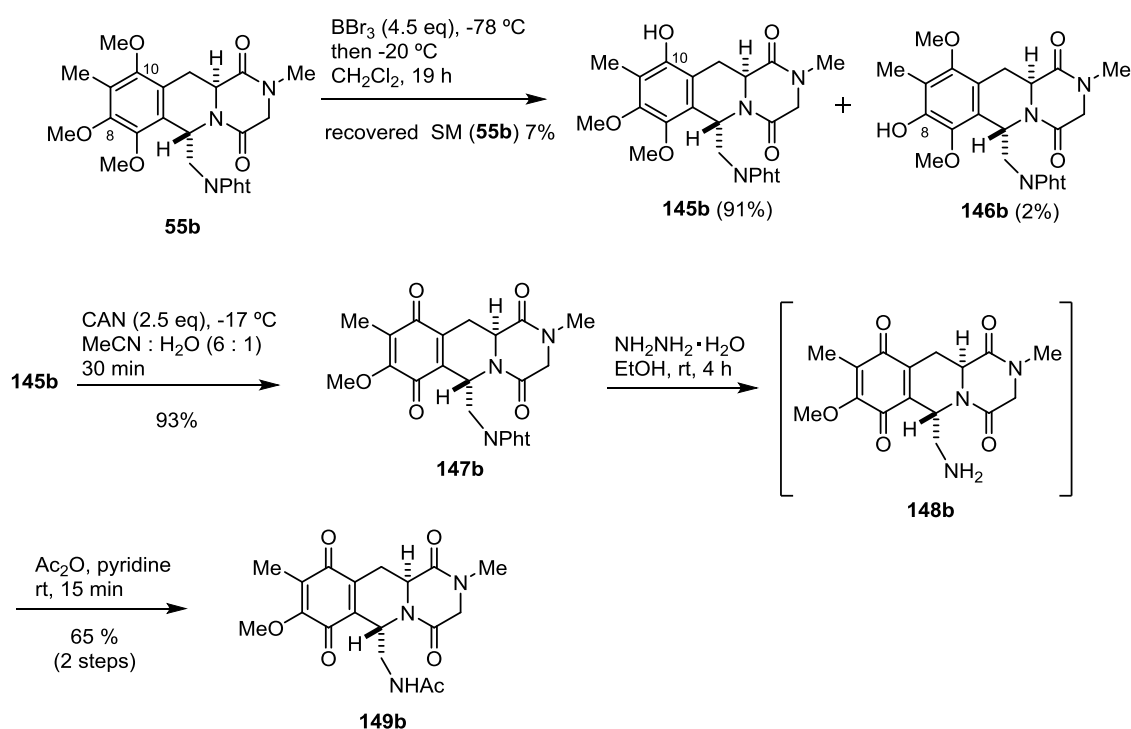


Chart 69

p-キノンラクタムの合成 (1,3-*cis* 型)

ここでは **147a** および **149a** を合成した (Chart 70)。すなわちフタルイミド **55a** をジクロロメタン中、 -17°C にて BBr_3 と 45 時間反応させると、10 位が脱メチル化された **145a** が収率 83%で得られた。続いて フェノール **145a** を CAN で処理すると *p*-キノ

ン **147a** が収率 78%で得られた。ところが **147a** をエタノール中、ヒドラジン存在下、室温にて攪拌したところ、A 環のカルボニル基と脱水縮合したイミノキノン **150a** が低収率ながら得られ、目的とするアミン **148a** を全く得ることはできなかった。そこで、**145a** をエタノール中、ヒドラジン処理してアミン **151a** を収率 88%で得たのちに、**151a** をトリエチルアミンおよびアセチルクロリドで処理したところアミド **152a** が定量的に得られた。最後に、アミド **152a** を CAN 処理して *p*-キノン **149a** を収率 77%で得た。

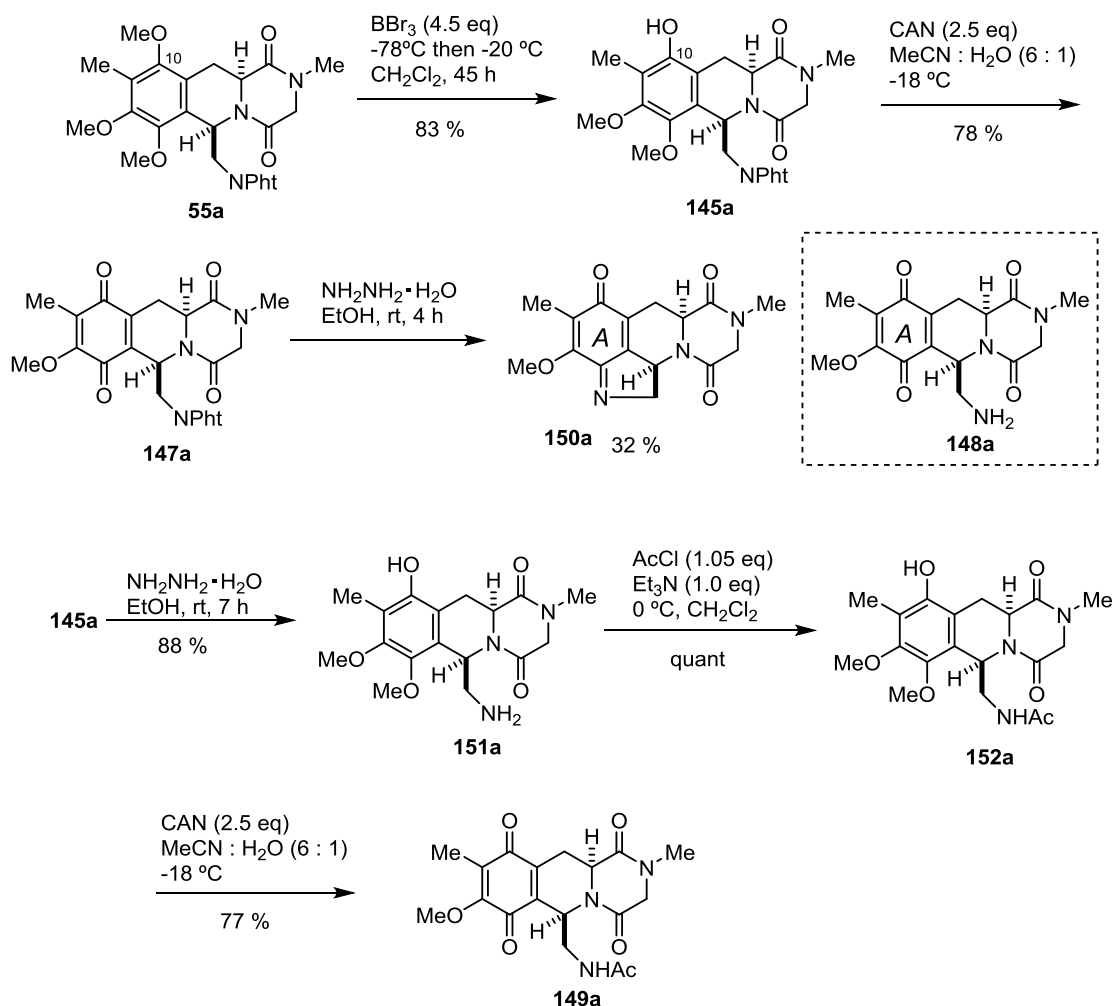


Chart 70

これまで合成できた 11 個の *p*-キノンをピリジン中、無水酢酸と共に室温で攪拌した (Table 13)。

153 - 157

Entry	Conditions		Product	Yield (%)	δ (ppm)	
	Substrate	Time (h)			11-H	C-11
1	52b	20	153	83	6.96	108.8
2 ^{a)}	52b	2	153	70		
3	52a	96	153	46		
4	54b	20	154	87	6.95	108.8
5 ^{a)}	54b	2	154	70		
6	54a	96	154	22		
7	148b	87	155	80	7.21	107.4
8	149b	48	155	67		
9	149a	48	155	29		
10	62b	51	156	66	6.9	108.7
11	62a	24	156	7		
12	147b	21	157	93	7.04	108.8
13 ^{a)}	147b	2	157	70		
14	147a	72	157	71		

a) Half equivalent of DMAP was added. * 括弧内は天然物の位置番号である

原料の構造

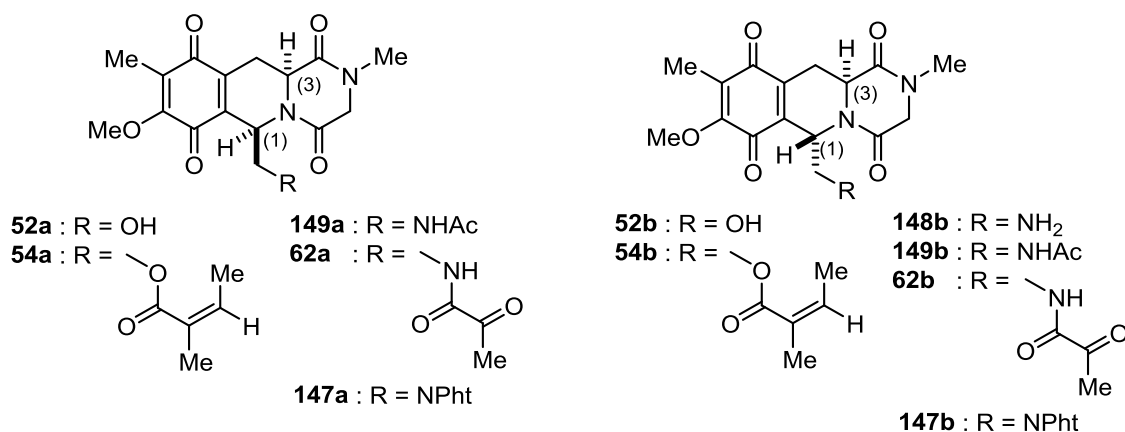


Table 13 : Base-assisted biacetylation of *p*-Quinones

その結果、いずれの反応も長時間を必要としたが 1,3-*trans* シリーズの方が、1,3-*cis* シリーズに比べて収率良く反応が進行した。また、1,3-*trans* シリーズの場合 DMAP を 0.5 当量添加すると、反応時間を大幅に短縮することができた（エントリー 2, 5, 13）。しかし、1,3-*cis* シリーズでは DMAP 添加による反応促進効果は見られなかった。

第五章 三環系モデル化合物の細胞毒性試験

本合成研究で得たラクタムカルボニルあるいは α -アミノニトリル官能基をもつ左半部モデルについて、ヒト実験腫瘍細胞 HCT116 大腸癌株、QG56 肺癌株および DU145 前立腺癌株に対する細胞毒性試験を中外製薬鎌倉研究所に依頼して測定した。(Table 14, 15, 16)。

Table 14 : Cytotoxicity study of *p*-Quinone lactams against various cancer cell lines (IC₅₀, IC₈₀ μM)

Compound No.	Tissue	Colorectal cancer		Lung cancer		Prostate cancer	
	Cell lines	HCT-116		QG-56		DU-145	
	Unit	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀
4 (Renieramycin M)	μM	0.0052	0.0077	0.017	0.026	0.0017	0.0046
35b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
35a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
37	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
38b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
38a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
41b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
41a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
43b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
43a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
44b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
44a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
47b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
47a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
48a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
49a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
50a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
51b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
51a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
52b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
52a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
53b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
53a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
54b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
54a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
55b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
55a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
56b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
56a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
57a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
58b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
58a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
59b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
59a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
60a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
61b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
61a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
62b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
62a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2

Table 15 : Cytotoxicity study of *p*-Quinone lactams against various cancer cell lines (IC₅₀, IC₈₀ μM)

Compound No.	Tissue	Colorectal Cancer		Lung Cancer		Prostate Cancer	
	Cell lines	HCT-116		QG-56		DU-145	
	Unit	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀
Renieramycin M	μM	0.0046	0.0078	0.0072	0.021	0.0015	0.0019
155	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2

Table 16 : Cytotoxicity study of aminonitrile or *p*-Quinone aminonitrile against various cancer cell lines (IC₅₀, IC₈₀ μM)

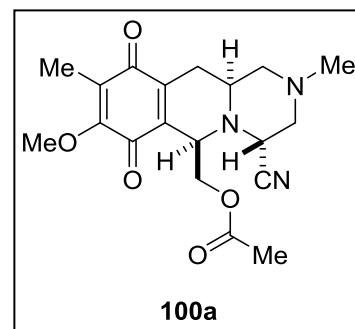
Compound ID	Tissue	Colorectal Cancer		Lung Cancer		Prostate Cancer	
	Cell_Lines	HCT116		QG56		DU145	
	Unit	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀
renieramycin M	μM	0.0027	0.0086	0.0085	0.013	0.0019	0.0027
88b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
89b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
90b	μM	1.7	>2	>2	>2	>2	>2
91b	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
92b	μM	1.9	>2	>2	>2	>2	>2
97b	μM	1	1.5	1.3	1.9	>2	>2
98b	μM	0.37	1.2	0.99	1.6	1.9	>2
100b	μM	0.76	1.4	1.3	>2	>2	>2
102b	μM	0.88	1.5	1.2	1.9	>2	>2
89a	μM	1.9	>2	>2	>2	>2	>2
90a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
97a	μM	0.18	0.31	0.66	1.5	1.4	1.9
103a	μM	>2	>2	>2	>2	>2	>2
98a	μM	0.19	0.31	0.51	1.4	1.6	>2
100a	μM	0.054	0.11	0.22	0.35	0.99	1.7
102a	μM	0.17	0.3	0.29	0.78	1.5	2

その結果、21 位にカルボニル基を持つタイプのすべてのモデル化合物は、各種ヒトがん細胞株に対し、全く細胞毒性を示さなかった。

また、3,4 位が脱水素化された **155** も、全く活性を示さなかった。

一方、 α -アミノニトリルを含む化合物群では、 p -キノン環を持たない化合物ではほとんど活性を示さないが、 p -キノン構造を併せ持つ化合物（**97**, **98**, **100**, **102**）は弱いながら活性を示すことがわかった。

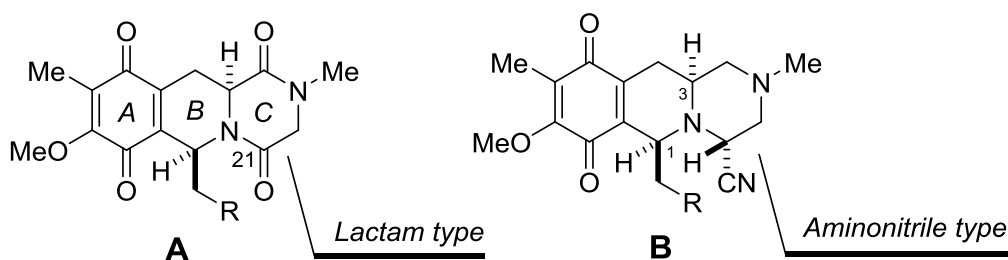
活性評価した化合物群の中でも **100a** がヒト実験腫瘍細胞に強い殺細胞活性を示すことから、 α -アミノニトリルが活性発現に重要な官能基であることを確認するとともに、 p -キノンの共存の必要性も明らかにすることができた。



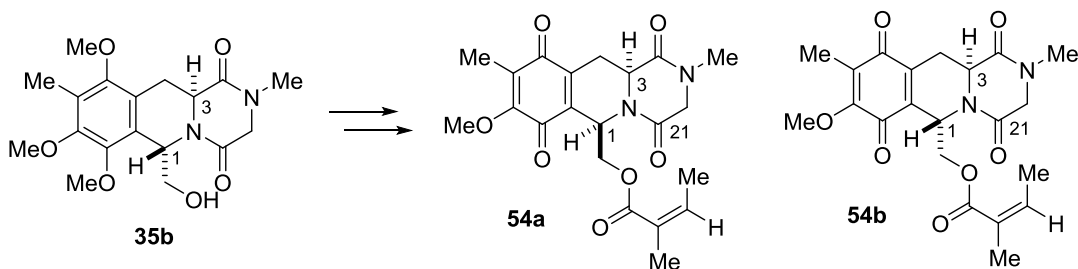
しかし、これらの化合物群から天然物の抗腫瘍活性に匹敵する化合物を創製することはできなかった。それでも、いくつかの合成化学的に有用な新知見を見出すことができた。創薬を目指した基礎研究の継続的展開は、たとえ新薬の開発に直結しなくても科学の進歩に貢献できる研究成果を着実に提供できるものと確信する。

結語

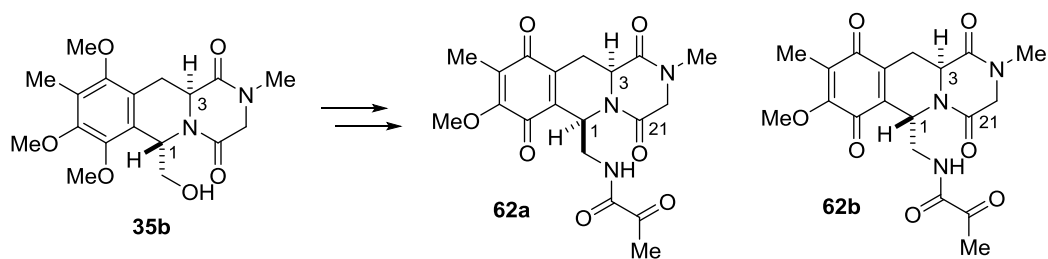
強力な細胞毒性を示すテトラヒドロイソキノリンキノン系天然物の部分合成による新規低分子制がん剤の開発をめざしてモデル化合物 **A** および **B** を標的分子に設定し、それらの合成研究を展開した。



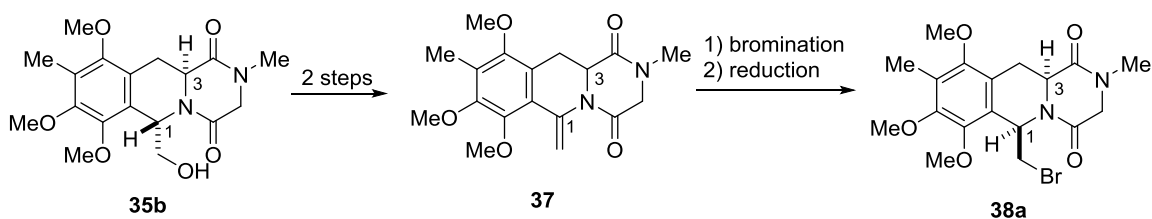
すなわち、21 位にカルボニル基を持つレニエラマイシン G タイプの左半部モデル **54a** とその C1 位に関するエピマー **54b** は、容易に入手可能なジケトピペラジン誘導体 **33** から改良 Pictet-Spengler 反応で得た非天然型 1,3-*trans* 体 **35b** を共通中間体として合成した。



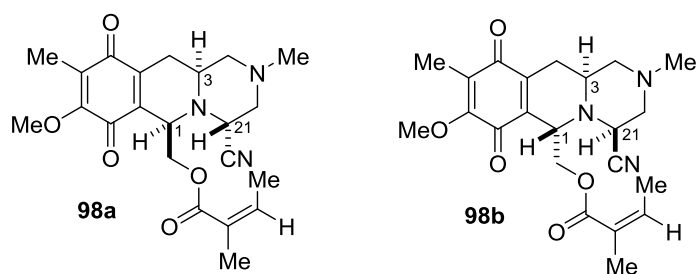
また、サフラマイシンモデルとして、側鎖にピルビン酸アミド構造を有するモデル **62a** と、その C1 位に関するエピマー **62b** の合成もあわせて行なった。



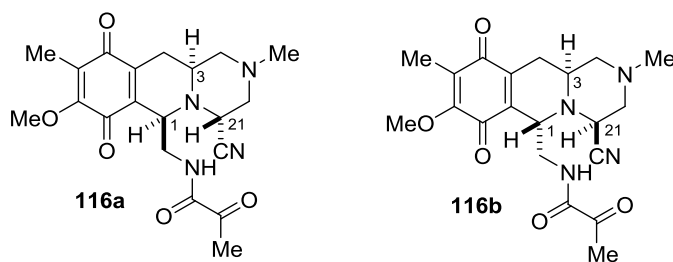
ここでは 1,3-*trans* 体モデルからエナミド **37** を経由し、臭素化・還元的処理による 1,3-*cis* モデルへの変換法を開発した。



一方、グリシン誘導体を必要に応じて適切に合成経路へ取り入れることで、これまで困難とされていた位置及び立体選択的な α -アミノニトリルの構築に成功し、レニエラマイシン **M** の左半部モデル **98a** とそのジアステレオマー **98b** の合成に成功した。



またサフラマイシン **A** の左半部モデル **116a** とその立体異性体 **116b** の合成にも成功した。



合成した各種三環形モデルの細胞毒性試験の結果から、21位のカルボニル基は細胞毒性の発現に関与しないことを明らかにした。

また、これまで必要と考えられていた α -アミノニトリルだけでなく *p*-キノン環の共存が必要であることを明らかにした。

さらにメトキシ基をもつ *p*-キノン環の光照射によるユニークな反応を見出すことができた。さらに、キノン環の不均化（還元的ジアセチル化伴う 3,4-位脱水素化反応）を見出すことができた。

本研究で得たいくつもの有用な知見は本系天然物の化学的研究や創薬研究のさらなる発展に貢献できる貴重な情報であると考え

る。

謝 辞

本研究の遂行に際して、終始適切なご指導ご鞭撻を賜りました明治薬科大学薬化学教室・齋藤直樹教授に心から感謝いたします。また、実験の遂行、学会発表やセミナーの準備において研究の背景や実験操作など有益な討議、ご助言を賜るとともに、叱咤激励していただきました横屋正志助教、木村真也助手に感謝いたします。

本論文の作成にあたってご指導と有益なご助言を賜りました川崎知己教授（本学薬品製造化学教室）および古源寛教授（本学医薬分子設計学教室）に厚く御礼申し上げます。

本研究の展開に際して、いくつかの合成中間体の単結晶 X 線結晶構造解析を担当していただきました高取和彦准教授（本学有機合成化学教室）に深謝いたします。

本研究の展開において一部の合成実験にご協力していただいた久保圭司君、山崎未来さん、中山梨乃さんに感謝いたします。また、本研究の遂行に限らず様々な面でお世話になりました樋口靖崇修士、永廣信友修氏、吉田彩子修士、吉野美穂修士、伊東裕史修士、鳥海悟修士、猪又雄太氏、辰川真理修士、三村政博修士、森麻悠子修士、高田裕樹修士をはじめとする薬化学教室の諸先輩に感謝いたします。

本研究に関連する化合物、各種機器スペクトルデータを測定していただきました本学機器分析センター江口直光教授、小関珠美助手、山田聖子助手に御礼申し上げます。

本研究に関連して、生物活性試験を実施していただきました佃拓夫博士（中外製薬鎌倉研究所）に深く御礼申し上げます。

学部入学から今日まで様々な場面でお世話になりました、明治薬科大学教員および職員の皆様に深く御礼申し上げます。

最後に、重い病を患いながらも大学院博士課程（前期）進学を認めてくれた亡き父と、先が見えない時期にもかかわらず、さらなる後期課程への進学を快諾・応援してくれた母に最大の謝意を示します。二人のためにも化学界の第一線で活躍できる優れた創薬研究者をめざして、これからも日々勉学に努めていくことをここに誓います。

実験の部

本研究の遂行に際して、各化合物の構造解析に必要な機器スペクトルデータの測定には以下に示す測定機器を使用した。

融点の測定は柳本ミクロ融点測定機(未補正)を使用した。赤外吸収スペクトル(IR)の測定には島津製作所 IR Affinity-1 型測定機を用い、原則として結晶性物質においては KBr 錠剤法を、それ以外の物質の場合にはクロロホルムを溶媒とする KBr セルによる溶液法をそれぞれ用いた。NMR スペクトルの測定には日本電子 JNM-EX270 型、JNM-AL300 型、JNM-AL400 型、JNM-ECS400、JNMLA500 測定機を併用した。すべての測定は特に明記しない限り 27 °C にて重クロロホルム溶媒、内部標準物質としてテトラメチルシランを用いて実施した。なお、シグナルの位置は化学シフト値 δ (ppm) で表記した。¹H-NMR スペクトルにおける各シグナルの分裂様式は s (一重線), d (二重線), t (三重線), q (四重線), quint (五重線), m (多重線), br (幅広いシグナル) と略記した。また、¹³C-NMR スペクトルにおける炭素原子の種類は DEPT 法あるいは H-C 二次元 NMR スペクトルにより求め、s (第四級炭素), d (第三級炭素), t (第二級炭素), q (第一級炭素) と略記した。質量分析は日本電子 JEOL JMS-700 を使用した。単結晶 X 線結晶構造解析は Rigaku R-AXIS RAPID を使用した。

合成実験は原則としてアルゴン雰囲気下で行った。光化学反応の光源には株式會社畑屋製作所蛍光灯マグスタンド(マグネットタイプ MF-15M)18W を用いた。反応やカラムクロマトに使用した溶媒

は常法に従い蒸留して得たものを使用した。また反応終了後、後処理における溶媒の乾燥には無水硫酸ナトリウムを使用した。なお粗生成物は Merck 社 silica gel (230-400 mesh) を充填剤とするフラッシュカラムおよび、Merck 社 silica gel 60 (60-230 mesh) を充填剤とするオープンカラムにより分離・精製した。

なお、頻繁に使用する試薬・官能基は次のように略記した。

Ac₂O : Acetic anhydride

BBr₃ : Boron tribromide

Boc : *Tert*-butoxycarbonyl group

Boc₂O : Di-*tert*-butyl Pyrocarbonate

CAN : Ceric ammonium nitrate

Cbz : Benzyloxycarbonyl group

CbzCl : Benzyl Chloroformate

DBU : 1.8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene

DEAD : Diethyl azodicarboxylate

DIBAL-H : Diisobutylaluminum Hydride

DMAP : 4-Dimethylaminopyridine

DMF : *N,N*-Dimethylformamide

LAH : Lithium Alminum Hydride

NaBH₃CN : Sodium cyanoborohydride

NBS : *N*-Bromosuccinimide

Ns-Gly-OEt : Ethyl 2-(2-nitrophenylsulfonamido)acetate

PBP : Pyridinium Bromide Perbromide

POCl_3 : **Phosphorusoxychloride**

PPh_3 : Triphenylphosphine

Red-Al[®] : Sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride

TFA : Trifluoroacetic acid

THF : Tetrahydrofuran

TMSCl : Trimethylsilyl chloride

TMSOTf : Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate

第一章

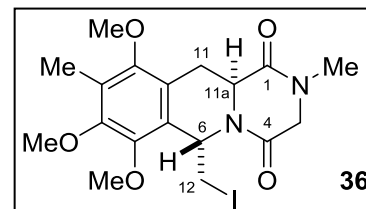
第一節

(6*S*^{*},11a*S*^{*})-6-Iodomethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (36)

35b (2.548 g, 7 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に 0 °C にて methyl triphenoxy phosphonium iodide (6.33 g, 14 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (500 mL) を加え反応を停止させ、エーテル (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (8.31 g) をシリカゲル (240 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **36** (2.91 g, 88%) を得た。

36 : 無色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.99 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 6-H), 4.30 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 11a-H), 4.15 (1H, d, *J* = 17.8



Hz, 3-H), 4.06 (1H, d, *J* = 17.8, Hz, 3-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.80 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 12-H), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.66 (3H, s, 10-OCH₃), 3.41 (1H, dd, *J* = 17.0, 4.7 Hz, 11-H α), 3.29 (1H, t, *J* = 10.9 Hz, 12-H), 3.07 (3H, s, *N*-CH₃), 2.64 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.4 Hz, 11-H β), 2.18 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.9 (s, C-1), 161.5 (s, C-4), 152.2 (s, C-10), 150.2 (s, C-8), 145.9 (s, C-7), 125.6 (s, C-9), 124.9 (s, C-6a), 120.8 (s, C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q,

8-OCH₃), 60.0 (q, 10-OCH₃), 51.4 (t, C-3), 51.0 (d, C-11a), 49.0 (d, C-6), 33.6 (q, N-CH₃), 28.6 (t, C-11), 9.6 (q, 9-CH₃), 5.8 (t, C-12).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3453, 2934, 1664, 1464, 1070.

EI-MS *m/z* (%) : 474 (M⁺, 26), 347 (78), 333 (100), 319 (15), 305 (15), 234 (13).

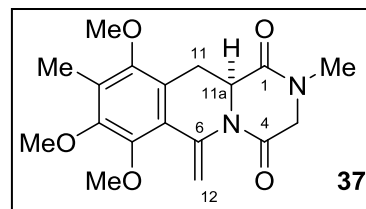
HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₃IN₂O₅, 474.0652. Found : 474.0651.

7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-methylene-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (37)

36 (1.85 g, 3.9 mmol)の AcOEt (115mL) 溶液に室温にて攪拌しながら DBU (1.17 mL, 7.8 mmol) を加え、外浴 95 °C で 1.5 時間加熱還流した。反応液に 1N / HCl 水溶液 (600 mL) を加えて反応を停止し、CHCl₃ (600 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (600 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残留する固体 (1.269 g) を AcOEt にて結晶化し、**37** (1 番晶 868.6 mg, 2 番晶 237.1 mg, 3 番晶 59.9 mg, 4 番晶 23.8 mg)、母液 (65 mg) を得た。以上より **37** を 1.189 g (収率 88.0 %、無色針状晶) 得た。

37 : 無色針状晶 mp 150 - 151 °C (from AcOEt).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.34 (1H, s, 12-H), 5.68 (1H, s, 12-H), 4.19 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 11a-H), 4.13 (1H, d, *J* = 17.4



Hz, 3-H), 4.04 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, 3-H), 3.84 (3H, s, 8-OCH₃), 3.82 (3H, s, 7-OCH₃), 3.69 (3H, s, 10-OCH₃), 3.53 (1H, dd, *J* = 16.2, 4.2 Hz, 11-H), 3.06 (3H, s, N-CH₃), 2.83 (1H, dd, *J* = 16.2,

12.2 Hz, 11-H), 2.21 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.5 (s, C-1), 162.5 (s, C-4), 151.6 (s, C-10), 151.4 (s, C-8), 147.4 (s, C-7), 132.9 (s, C-6), 126.0 (s, C-9), 123.7 (s, C-6a), 122.1 (s, C10a), 114.6 (t, C-12), 60.5 (q x 2, 8 and 10-OCH₃), 60.1 (q, 7-OCH₃), 56.8 (d, C-11a), 52.5 (t, C-3), 33.6 (q, N-CH₃), 27.2 (t, C-11), 9.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2943, 1667, 1641, 1441, 1408.

EI-MS *m/z* (%) : 346 (M⁺, 60), 331 (100), 303 (6), 232 (21), 219 (25), 205 (9).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₅, 346.1529. Found : 346.1531.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₅ : C, 62.42; H, 6.40; N, 8.09. Found : C, 62.21; H, 6.48; N, 8.13.

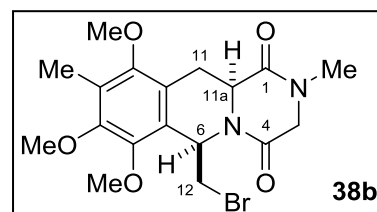
(6*R**,11a*S**)-6-Bromomethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (38a)

37 (1.0583 g, 3.06 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、−20 °C で pyridinium tribromide (1.95 g, 6.12 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液を 0 °C に昇温し、TFA (2.27 mL, 30.6 mmol) を加え、続いて NaBH₃CN の THF 溶液 (1N, 30.5 mL, 30.5 mmol) を加え 26 時間攪拌した。TLC にて原料の残存が認められたため、室温にて NaBH₃CN の THF 溶液 (1N, 9.15 mL, 9.18 mmol) を追加し 3.5 時間攪拌した。反応液に水を入れ反応を停止させ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (450 mL) を加え、CHCl₃ (450 mL x 3) 抽出、有機層を合わ

せ、飽和食塩水 (450 mL)洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.554 g) をシリカゲル (120 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (1 : 2) 溶出部より **38a** (0.659 g) を得た。さらに Hexane : AcOEt (1 : 4) ~ AcOEt 溶出部より、**39** (124.6 mg) を得た。また、Hexane : AcOEt (1 : 2) 溶出部より得られた **38a** 含有フラクション (0.235 g) を再度シリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (1 : 2) 溶出部より **38a** (0.195 g) を得た。以上より **38a** (0.854 g, 66%) と **39** (124.6 mg, 9.2 %) を得た。

38b : 無色アモルファス。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (1H, t, $J = 3.9$ Hz, 6-H), 4.12 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 4.01 (1H, dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz,



12-H), 3.99 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.90 (3H, s, 7- OCH_3), 3.89 (1H, dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 11a-H), 3.80 (3H, s, 8- OCH_3), 3.71 (3H, s, 10- OCH_3), 3.70 (1H, dd, $J = 16.4, 3.9$ Hz, 11- $\text{H}\alpha$) 3.61 (1H, dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 12-H) 3.09 (1H, dd, $J = 16.4, 12.7$ Hz, 11- $\text{H}\beta$), 3.08 (3H, s, N-CH_3), 2.22 (3H, s, 9- OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.3 (s, C-4), 166.3 (s, C-1), 151.4 (s, C-10), 150.1 (s, C-8), 145.7 (s, C-7), 125.7 (s, C-9), 124.4 (s, C-6a), 123.2 (s, C-10a), 60.8 (q, 10- OCH_3), 60.5 (q, 7- OCH_3), 59.9 (q, 8- OCH_3), 54.5 (d, C-11a), 52.2 (t, C-3), 51.2 (d, C-6), 37.1 (t, C-12), 33.6 (q, N-CH_3), 24.5 (t, C-11), 9.3 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 2361, 1670, 1410, 1074.

EI-MS m/z (%) : 428 ($M^+ + 2$, 9), 426 (M^+ , 9), 333 (100), 305 (9), 234 (8).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{18}H_{23}O_5N_2Br$, 426.0790. Found :

426.0794.

39 : 淡黄色アモルファス.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.58 (1H, br

s, N -H), 4.41 (1H, d, J = 12.9 Hz,

Ar-COCH), 4.36 (1H, d, J = 12.9 Hz,

Ar-COCH), 4.30 (1H, dd, J = 8.5 4.6 Hz,

3-H), 3.90 (1H, d, J = 17.3, Hz, 6-H), 3.85 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.85

(3H, s, Ar-OCH₃), 3.79 (1H, d, J = 17.3 Hz, 6-H), 3.73 (3H, s,

Ar-OCH₃), 3.28 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz, Ar-CH), 2.99 (3H, s,

N -CH₃), 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 8.5 Hz, Ar-CH), 2.23 (3H, s,

Ar-CH₃).

^{13}C -NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.2 (s), 166.3 (s), 165.7 (s),

154.0 (s), 151.0 (s), 146.9 (s), 131.4 (s), 129.5 (s), 123.6 (s), 61.5

(q, Ar-OCH₃), 60.5 (q, Ar-OCH₃), 60.3 (q, Ar-OCH₃), 55.1 (d, C-3),

51.9 (t, C-6), 36.6 (t, COCH₂Br), 34.1 (q, N -CH₃), 30.7 (t, C-3a),

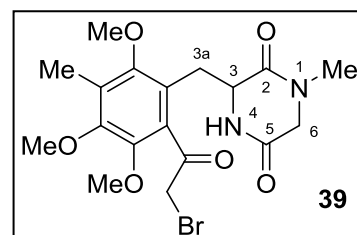
10.0 (q, Ar-CH₃).

EI-MS m/z (%) : 444 ($M^+ + 2$, 4), 442 (M^+ , 100), 345 (100), 317 (22),

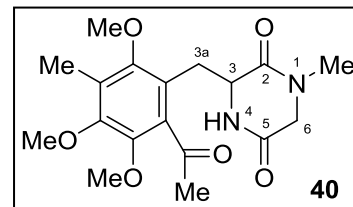
315 (36), 237 (18).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{18}H_{23}N_2O_6$, 442.0740. Found : 442.0734.

40 : 淡黄色アモルファス.



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.68 (1H, s, N -H), 4.25 (1H, dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 3-H), 3.92 (1H, d, J = 17.2 Hz, 6-H), 3.84 (3H, s,



Ar-OCH₃), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.76 (1H, d, J = 17.2 Hz, 6-H), 3.72 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.28 (1H, dd, J = 14.1, 4.1 Hz, Ar-CH), 2.99 (3H, s, N -CH₃), 2.76 (1H, dd, J = 14.1, 8.7 Hz, Ar-CH), 2.53 (3H, s, Ar-Ac), 2.21 (3H, s, Ar-CH₃),

^{13}C -NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ : 204.8 (s), 166.5 (s), 165.7 (s), 153.8 (s), 151.2 (s), 146.5 (s), 135.4 (s), 128.0 (s), 121.7 (s), 61.3 (q, Ar-OCH₃), 60.5 (q, Ar-OCH₃), 60.2 (q, Ar-OCH₃), 55.2 (d, C-3), 52.0 (t, C-6), 34.1 (q, N -CH₃), 32.7 (q, Ar-Ac), 30.1 (t, C-3a), 9.8 (q, Ar-CH₃).

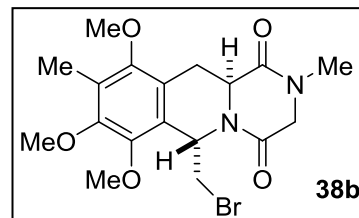
(6*S**,11a*S**)-6-Bromomethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (38b)

四臭化炭素 (32.8 mg, 98.9 μmol) 及びトリフェニルホスフィン (25.9 mg, 98.9 μmol) の CH_2Cl_2 (2.0 mL) 溶液に室温にて **35b** (18.0 mg, 49.5 μmol) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。TLC にて原料の残存が認められたため、さらに外浴を 50 °C に昇温して 4 時間加熱還流した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 加え反応を停止し、 CHCl_3 (10 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (55.1 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して $\text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ (1 : 19) 溶出部より原料 **35b** (3.3 mg, 18 %) を回収した。さらに $\text{AcOEt} : \text{Hexane}$

(1 : 1) ~ MeOH : CHCl₃ (1 : 19) 溶出部より得られたフラクションを再度シリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : CHCl₃ (1 : 2) 溶出部より **38b** (12.0 mg, 64 %) を得た。

38b : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.08 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 6-H), 4.38 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.5 Hz, 11a-H), 4.14 (1H, dd, *J* =



17.8, 0.7 Hz, 3-H), 4.06 (1H, dd, *J* = 17.8, 1.0 Hz, 3-H), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 12-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.66 (3H, s, 10-OCH₃), 3.54 (1H, t, *J* = 10.7 Hz, 12-H), 3.47 (1H, dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 11-H_α), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.70 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.4 Hz, 11-H_β), 2.18 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.9 (s, C-1), 161.7 (s, C-4), 152.2 (s, C-10), 150.2 (s, C-8), 145.9 (s, C-7), 125.7 (s, C-9), 123.8 (s, C-6a), 121.3 (s, C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 60.0 (q, 10-OCH₃), 51.38 (d, C-11a), 51.35 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 33.6 (q, *N*-CH₃), 32.2 (t, C-12), 28.6 (t, C-11), 9.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2940, 1667, 1464, 1331, 1069.

EI-MS *m/z* (%) : 428 (M⁺ + 2, 13), 426 (M⁺, 13), 347 (33), 333 (100), 331 (19), 305 (14), 234 (14).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₃BrN₂O₅, 426.0790. Found : 426.0791.

(6*R**,11a*S**)-6-Hydroxymethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (12b)

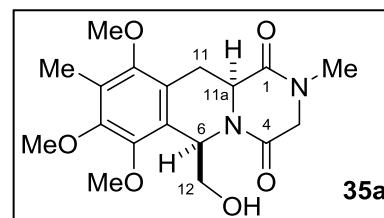
38a (34.1 mg, 0.08 mmol)の Acetone : H₂O (2.4 ml : 0.8 ml) 溶液に、室温にて硝酸銀 (67.9 mg, 0.4 mmol) を加え、外浴 60 °C に昇温し 4 時間攪拌後、反応を停止させた。ひだ折りろ紙を用いて無機物を除いたのちに、水 (30 ml) と CHCl₃ にて分液操作を行った。CHCl₃ (30 ml x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 ml) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (30.9 mg, 理論値 29.1 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より、**35a** (26.1 mg) を得た。また、同溶出部より得られた **35a** 含有フラクション (3.5 mg) を再度シリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より **35a** (1.1 mg) を得た。

以上より **35a** (27.2 mg, 収率 93%) を得た。

なお、構造を確認する目的で、化合物の一部を結晶化させた。

35a : 無色プリズム晶 mp 194 - 195 °C (from AcOEt-Hexane-MeOH-H₂O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.82 (1H, dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 6-H), 4.14 (1H, d, *J* = 16.9 Hz, 3-H), 3.97 (1H, d, *J* = 16.9 Hz,



3-H), 3.90 (3H, s, 7-OCH₃), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 11a-H), 3.80 (3H, s, 8-OCH₃), 3.78 (1H, dt, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 12-H), 3.76 (1H, dd, *J* = 15.8, 3.2 Hz, 11-H_α), 3.71 (3H, s, 10-OCH₃), 3.60 (1H,

ddd, $J = 11.1, 7.0, 6.3$ Hz, 12-H), 3.07 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.79 (1H, dd, $J = 15.8, 12.6$ Hz, 11-H β), 2.59 (1H, br t, $J = 4.9$ Hz, OH), 2.21 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.1 (s, C-4), 166.2 (s, C-1), 151.4 (s, C-10), 150.2 (s, C-8), 145.8 (s, C-7), 125.4 (s, C-9), 124.0 (s, C-6a), 122.8 (s, C-10a), 67.2 (t, C-12), 61.1 (q, 10- OCH_3), 60.7 (q, 7- OCH_3), 60.0 (q, 8- OCH_3), 55.3 (d, C-11a), 52.9 (d, C-6), 52.5 (t, C-3), 33.9 (q, $N\text{-CH}_3$), 24.2 (t, C-11), 9.6 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 2941, 1664.

EI-MS m/z (%) : 364 (M^+ , 3), 347 (17), 333 (100), 305 (14), 234 (14), 204 (11).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$, 364.1634. Found : 364.1629.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 59.33; H, 6.64; N, 7.69. Found : C, 59.18; H, 6.62; N, 7.66.

35a の単結晶 X 線解析

項目	データ他
Formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$
Crystal system	monoclinic
a (Å)	6.041 (1)
b (Å)	24.604 (5)
c (Å)	13.297 (9)
β	115.78 (7)°
Cell Volume (Å ³)	1780 (2)
Z	4
d calcd. (g cm ⁻³)	1.360
Space group	$\text{P2}_1/\text{c}$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54187$ Å)
2θ range	$2\theta < 136.4^\circ$
Observed reflines	20992
R value	$R = 0.045$, $R_w = 0.102$, and $R_1 = 0.038$ for $I > 2.0\sigma(I)$

第二節

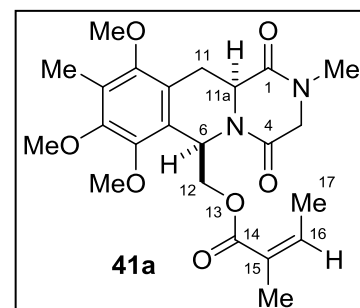
(6*R**,11a*S**)-6-Angeloyloxymethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (41a)

アンゲリカ酸 (25 mg, 0.25 mmol) をトルエン (0.7 mL) に溶解し、0 °C にて 2,4,6-トリクロロ安息香酸塩化物をトルエン (0.7 mL) に溶かした溶液を加え、さらに Et₃N (34.8 μL, 0.25 mmol) をトルエン (0.7 mL) に溶かした溶液を加え、その溶液を室温に変えてさらに 2 時間攪拌した。

35a (36.4 mg, 0.1 mmol) をトルエン (2.8 mL) に溶解させ、そこに室温にて攪拌しながら先に調製した混合酸無水物を加えた。外浴を 90 °C に昇温し 50 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加え反応を停止後、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、乾燥、溶媒留去。残渣 (107.0 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **41a** (35.1 mg, 79 %) を得た。

41a : 淡黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.99 (1H, qq, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 16-H), 5.94 (1H, dd, *J* = 4.9, 4.3 Hz, 6-H), 4.45 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 12-H), 4.28 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 12-H),



4.11 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.94 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.91 (3H, s, 7-OCH₃), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 11a-H), 3.79 (3H,

s, 8-OCH₃), 3.72 (1H, dd, $J = 15.9, 4.2$ Hz, 11-H α), 3.69 (3H, s, 10-OCH₃), 3.05 (3H, s, *N*-CH₃), 2.85 (1H, dd, $J = 15.9, 12.5$ Hz, 11-H β), 2.21 (3H, s, 9-CH₃), 1.84 (3H, dq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 16-CH₃), 1.77 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.2 (s, C-14), 166.7 (s, C-1), 166.1 (s, C-4), 151.4 (s, C-10), 150.3 (s, C-8), 146.1 (s, C-7), 138.7 (d, C-16), 127.4 (s, C-15), 125.5 (s, C-9), 123.8 (s, C-6a), 123.2 (s, C-10a), 65.5 (t, C-12), 60.9 (q, 10-OCH₃), 60.6 (q, 7-OCH₃), 59.9 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11a), 52.5 (t, C-3), 49.6 (d, C-6), 33.7 (q, *N*-CH₃), 24.0 (t, C-11), 20.5 (q, 15-CH₃), 15.6 (q, C-17), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3447, 2938, 1717, 1674, 1076.

EI-MS m/z (%) : 446 (M⁺, 7), 347 (7), 333 (100), 331 (14), 305 (6), 234 (5), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₃H₃₀N₂O₇, 446.2053. Found : 446.2054.

41a の BBr₃ による脱メチル化

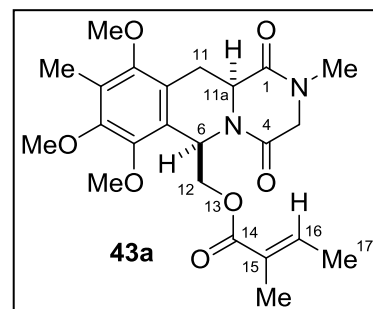
41a (27.5mg, 61.5 μ mol) の CH₂Cl₂ (3.9 mL) 溶液に -78 °C で BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1mol/L, 277 μ L, 277 μ mol) を滴下し同温で 10 分間攪拌し、さらに反応液を 3 時間かけて -20 °C に昇温した。TLC にて原料の消失を確認してから 3.5 時間後に後処理を開始した。反応液に -20 °C で 5%NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を入れ反応を停止し 5%MeOH 含有 CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (18.7 mg) をシ

リカゲル(15 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (9 : 1) 溶出部より **43a** と **44a** の混合物 (13.5 mg) を得た。さらにシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : Hexane (9 : 1) 溶出部より **43a** (5.6 mg, 20 %)、EtOH : Hexane (1.5 : 8.5) 溶出部より、**44a** (4.0 mg, 15 %) を得た。

(6*R**,11*aS**)-7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-tigloyloxy-methyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (**43a**)

43a : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.72 (1H, m, 16-H), 5.94 (1H, t, *J* = 4.7 Hz, 6-H), 4.41 (1H, dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 12-H), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 12-H), 4.11 (1H, d, *J* =



17.1 Hz, 3-H), 3.93 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.90 (3H, s, 7-OCH₃), 3.87 (1H, dd, *J* = 12.7 Hz, 11*a*-H), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.73 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.2 Hz, 11-H_α), 3.69 (3H, s, 10-OCH₃), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.85 (1H, dd, *J* = 15.9, 12.7 Hz, 11-H_β), 2.21 (3H, s, 9-OCH₃), 1.73 (3H, br d, *J* = 6.8 Hz, 16-CH₃), 1.72 (3H, s, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.5 (s, C-14), 167.0 (s, C-1), 166.0 (s, C-4), 151.5 (s, C-10), 150.3 (s, C-8), 146.1 (s, C-7), 137.5 (d, C-16), 128.3 (s, C-15), 125.5 (s, C-9), 123.9 (s, C-6*a*), 123.2 (s, C-10*a*), 66.0 (t, C-12), 61.0 (q, 10-OCH₃), 60.6 (q, 7-OCH₃), 59.9 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11*a*), 52.5 (t, C-3), 49.5 (d,

C-6), 33.7 (q, *N*-CH₃), 24.1 (t, C-11), 14.3 (q, C-17), 12.0 (q, 15-CH₃), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2940, 1713, 1672, 1412, 1260, 1076.

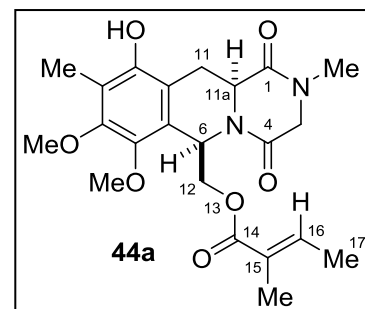
EI-MS *m/z* (%) : 446 (M⁺, 7), 333 (100), 305 (6), 234 (5), 204 (5).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₃H₃₀N₂O₇, 446.2053. Found : 446.2056.

(6*R**,11*aS**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-6-tigloyloxymethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (44*a*)

44*a* : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.73 (1H, m, 16-H), 5.97 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, 6-H), 5.42 (1H, br s, 10-OH), 4.36 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 12-H), 4.19 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.2



Hz, 12-H), 4.12 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.94 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.91 (1H, dd, *J* = 12.7, 4.4 Hz, 11*a*-H), 3.86 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.78 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.4 Hz, 11-H_α), 3.07 (3H, s, *N*-CH₃), 2.83 (1H, dd, *J* = 15.9, 12.7 Hz, 11-H_β), 2.19 (3H, s, 9-CH₃), 1.73 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 16-CH₃), 1.72 (3H, s, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (s, C-14), 167.0 (s, C-1), 165.9 (s, C-4), 150.1 (s, C-8), 147.0 (s, C-10), 143.5 (s, C-7), 137.6 (d, C-16), 128.3 (s, C-15), 123.7 (s, C-6*a*), 118.2 (s, C-9), 116.1 (s, C-10*a*), 66.1 (t, C-12), 60.8 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11*a*), 52.5 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 33.8 (q,

N-CH₃), 23.8 (t, C-11), 14.4 (q, C-17), 12.0 (q, 15-CH₃), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3393, 2930, 1715, 1663, 1420, 1072.

EI-MS *m/z* (%) : 432 (M⁺, 9), 319 (100), 291 (7), 220 (4).

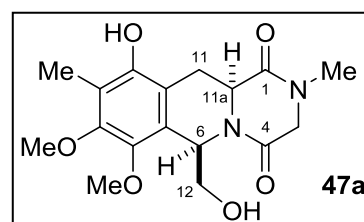
HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₈N₂O₇, 432.1897. Found : 432.1902.

(6*R**,11*aS**)-10-Hydroxy-6-hydroxymethyl-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (47a)

35a (18.2 mg, 0.05 mmol) の CH₂Cl₂ (3.2 mL) 溶液に、−78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1*N*, 225 μL, 225 μmol) を滴下し同温で 10 分間攪拌し、2.5 時間かけて −20 °C まで昇温し同温で 24 時間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を入れ反応を停止させ、CH₂Cl₂ (40 mL x 6) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (15.2 mg) をシリカゲル (16 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (40 : 1) 溶出部より **35a** (3.8 mg, 21 %) を回収し、**47a** と **48a** の混合物 (9.6 mg) を得た。この混合物を再度シリカゲル (42 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : EtOH (8.5 : 1.5) 溶出部より **47a** (8.9 mg, 51 %) と **48a** (2 mg, 11 %) を得た。

47a : 無色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ: 10.59 (1H, br s, 10-OH), 6.28 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, 6-H), 4.53 (1H, dd, *J* = 11.3 4.2 Hz, 12-H), 4.45



(1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz, 11-H α), 4.20 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 4.17 (1H, dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 12-H), 4.15 (1H, dd, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 11a-H), 3.98 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), 3.74 (3H, s, 8-OCH₃), 3.56 (1H, dd, $J = 15.6, 12.5$ Hz, 11-H β), 2.78 (3H, s, *N*-CH₃), 2.45 (3H, s, 9-OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 166.6 (s, C-1), 165.6 (s, C-4), 149.7 (s, C-8), 148.5 (s, C-10), 142.6 (s, C-7), 125.5 (s, C-6a), 118.6 (s, C-9), 118.4 (s, C-10a), 65.2 (t, C-12), 60.0 (q, 7-OCH₃), 59.3 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11a), 53.1 (d, C-6), 52.1 (t, C-3), 32.6 (q, *N*-CH₃), 25.5 (t, C-11), 9.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3509, 3306, 2961, 2924, 2853, 1672, 1636.

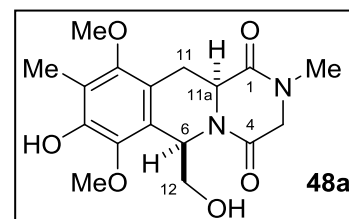
EI-MS m/z (%) : 350 (M⁺, 5), 319 (100), 291 (16), 220 (13).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₆, 350.1478. Found : 350.1474.

(6*R**,11a*S**)-8-Hydroxy-6-hydroxymethyl-7,10-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (48a)

48a : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 11.12 (1H, br s, 8-OH), 6.28 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, 6-H), 4.51 (1H, dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 12-H), 4.23 (1H, d,



$J = 16.6$ Hz, 3-H), 4.20 (1H, dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 12-H), 4.13 (1H, dd, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 11a-H), 4.06 (1H, dd, $J = 15.3, 3.7$ Hz, 11-H α), 4.00 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.77 (3H, s, 7-OCH₃), 3.55 (3H, s, 10-OCH₃), 3.52 (1H, dd, $J = 15.3, 12.5$ Hz, 11-H β), 2.80

(3H, s, *N*-CH₃), 2.43(3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 166.5 (s, C-1), 165.8 (s, C-4), 151.7 (s, C-10), 147.9 (s, C-8), 141.4 (s, C-7), 125.5 (s, C-6a), 118.9 (s, C-10a), 118.6 (s, C-9), 65.2 (t, C-12), 60.0 (q, 10-OCH₃), 59.8 (q, 7-OCH₃), 55.0 (d, C-11a), 53.1 (d, C-6), 52.1 (t, C-3), 32.6 (q, *N*-CH₃), 24.7 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3397, 2926, 2852, 1663, 1063.

EI-MS *m/z* (%) : 350 (M⁺, 6), 319 (100), 291 (16), 220 (10), 190 (15).

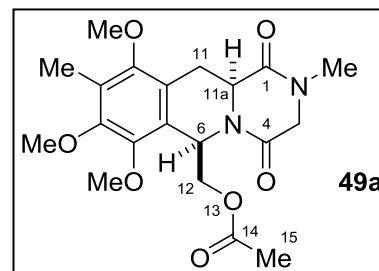
HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₆, 350.1478. Found : 350.1475.

(6*R**,11a*S**)-6-Acethoxymethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (49a)

35a (109.2 mg, 0.3 mmol) の CH₂Cl₂ (3.5 mL) 溶液に 0 °C にてアセチルクロリド (43 μL, 0.6 mmol) を加え、続いて Et₃N (125 μL, 0.9 mmol) を加え、室温に変え 1 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認してから後処理を開始した。反応溶液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl₃ (60 mL x 3) 抽出、有機層をあわせ、飽和食塩水 (60 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (141.0 mg) をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **49a** (123.0 mg, 定量的収率) を得た。

49a : 淡黄色アモルファス。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (1H, t, $J = 4.4$ Hz, 6-H), 4.35 (1H, dd, $J = 11.2$, 4.4 Hz, 12-H), 4.21 (1H, dd, $J = 11.2$, 4.4 Hz, 12-H), 4.11 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H),



3.94 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.91 (3H, s, 7- OCH_3), 3.87 (1H, dd, $J = 12.2$, 3.9 Hz, 11a-H), 3.79 (3H, s, 8- OCH_3), 3.74 (1H, dd, $J = 15.6$, 3.9 Hz, 11- $\text{H}\alpha$), 3.71 (3H, s, 10- OCH_3), 3.07 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.84 (1H, dd, $J = 15.6$, 12.2 Hz, 11- $\text{H}\beta$), 2.22 (3H, s, 9- CH_3), 1.94 (3H, s, 14- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.4 (s, C-14), 166.7 (s, C-1), 166.0 (s, C-4), 151.4 (s, C-10), 150.3 (s, C-8), 146.1 (s, C-7), 125.6 (s, C-9), 123.8 (s, C-6a), 123.2 (s, C-10a), 66.0 (t, C-12), 61.0 (q, 10- OCH_3), 60.5 (q, 7- OCH_3), 59.9 (q, 8- OCH_3), 54.9 (d, C-11a), 52.4 (t, C-3), 49.5 (d, C-6), 33.8 (q, $N\text{-CH}_3$), 24.2 (t, C-11), 20.9 (q, C-15), 9.4 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2941, 1744, 1667, 1466, 1412, 1219, 1072.

EI-MS m/z (%): 406 (M^+ , 7), 334 (18), 333 (100), 305 (7), 234 (6), 204 (8).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$, 406.1740. Found : 406.1743.

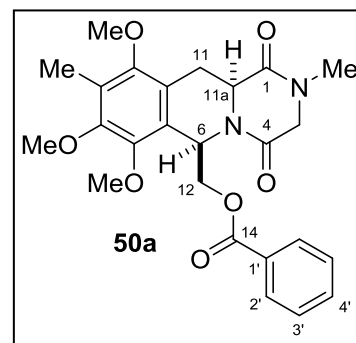
(6*R**,11a*S**)-6-Benzoyloxymethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (50a)

35a (72.8 mg, 0.2 mmol) の CH_2Cl_2 (2.3 mL) 溶液に 0 °C にて塩

化ベンゾイル (46 μ L, 0.4 mmol) を加え、続いて Et_3N (84 μ L, 0.6 mmol) を加え、室温として 5 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) を加えて反応を停止させ、 CHCl_3 (40 mL x 3) 抽出、有機層をあわせ、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (135.4 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **50a** (94.0 mg, 定量的収率) を得た。

50a : 淡黄色アモルファス。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 2'-H), 7.51 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 4'-H), 7.37 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 3'-H), 6.03 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, 6-H), 4.55 (1H, dd, $J = 11.4$, 4.6 Hz, 12-H), 4.50 (1H, dd, $J = 11.4$,



5.2 Hz, 12-H), 4.12 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, 3-H), 3.92 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, 3-H), 3.92 (3H, s, 7- OCH_3), 3.88 (1H, dd, $J = 12.6$, 3.9 Hz, 11a-H), 3.77 (3H, s, 8- OCH_3), 3.75 (1H, dd, $J = 15.8$, 3.9 Hz, 11-H α), 3.56 (3H, s, 10- OCH_3), 3.02 (3H, s, N-CH_3), 2.87 (1H, dd, $J = 15.8$, 12.6 Hz, 11-H β), 2.19 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.3 (s, C-1), 165.9 (s, C-4), 165.8 (s, C-14), 151.3 (s, C-10), 150.1 (s, C-8), 146.0 (s, C-7), 132.8 (d, C-4'), 129.7 (s, C-1'), 129.4 (d, C-2'), 128.2 (d, C-3'), 125.5 (s, C-9), 123.5 (s, C-6a), 123.1 (s, C-10a), 66.3 (t, C-12), 60.9 (q, 10- OCH_3), 60.6 (q, 7- OCH_3), 60.0 (q, 8- OCH_3), 55.0 (d, C-11a), 52.5 (t, C-3), 49.6 (d, C-6), 33.8 (q, N-CH_3), 24.4 (t,

C-11), 9.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2940, 1722, 1672, 1271, 1072.

EI-MS *m/z* (%) : 468 (M⁺, 8), 334 (18), 333 (100), 305 (5) 234 (5), 204 (7).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₅H₂₈N₂O₇, 468.1897. Found : 468.1898.

49a の BBr₃ による脱メチル化

49a (40.6 mg, 0.1 mmol) の CH₂Cl₂ (6.4 mL), 1,2-ジクロロエタン (7.4 mL) 混合溶液に -78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1M, 0.3mL, 0.03 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。2 時間かけて -20 °C に昇温し 3 時間攪拌した。TLC にて原料の残留が認められたため 1 時間 30 分かけて室温に昇温し 12 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え反応を停止したのち、CHCl₃ (30 mL x 5) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (60mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (27.1 mg) をシリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MOH (75 : 1) 溶出部より **47a** (9.0 mg, 26 %) を得た。さらに CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **47b** (5.7 mg, 16 %) を得た。

50a の BBr₃ による脱メチル化

50a (40.6 mg, 0.1 mmol) の CH₂Cl₂ (6.4 mL), 1,2-ジクロロエタン (7.4 mL) 混合溶液に -78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1M, 0.3mL, 0.03 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。2 時間かけて -20 °C に昇温し 3 時間攪拌した。TLC にて原料の残留が認められたため 1 時間 30 分かけて室温に昇温し 12 時間攪拌した。水 (30

mL) を加え反応を停止したのち、CHCl₃ (30 mL x 5) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (60mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (29.1 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して

CH₂Cl₂ : MeOH (60 : 1) 溶出部より **51a** と **51b** の混合物を得た。

さらに同溶出部より **35a** (10.2 mg, 26 %) と **35b** (4.4 mg, 16 %) を得た。

28b と **28a** の混合物を再度シリカゲル (27 g) のカラム

クロマトにて精製して Hexane : EtOH (8.5 : 1.5) 溶出部より **51a**

(2 mg, 4 %) および **51b** (2.8 mg 6 %) を得た。

。

(6*R**,11*aS**)-6-Benzoyloxymethyl-10-Hydroxy-7,8,dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (**51a**)

51a : 無色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (2H, d,

J = 7.3 Hz, 2'-H), 7.51 (1H, t, *J* = 7.3 Hz,

4'-H), 7.38 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, 3'-H), 6.07

(1H, t, *J* = 5.4 Hz, 6-H), 5.15 (1H, br s,

10-OH), 4.48 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz,

12-H), 4.43 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 12-H), 4.11 (1H, d, *J* = 17.1

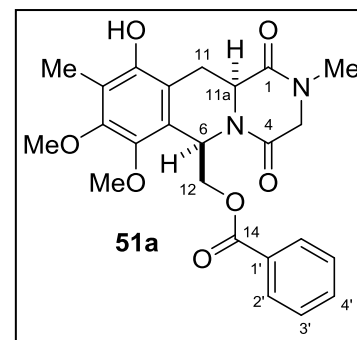
Hz, 3-H), 3.93 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 11*a*-H), 3.91 (1H, d, *J* =

17.1 Hz, 3-H), 3.89 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (1H, dd, *J* = 16.0, 3.9

Hz, 11-H_α) 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.02 (3H, s, *N*-CH₃), 2.87 (1H,

dd, *J* = 16.0, 12.3 Hz, 11-H_β), 2.18 (3H, s, 9-CH₃)。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.9 (s, C-1), 166.2 (s, C-14),



166.1 (s, C-4), 150.2 (s C-8), 147.0 (s, C-10), 143.6 (s, C-7), 132.9 (d, C-4'), 129.9 (s, C-1'), 129.6 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3'), 123.6 (s, C-6a), 118.3 (s, C-9), 116.1 (s, C-10a), 66.4 (t, C-12), 60.8 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 55.0 (d, C-11a), 52.5 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 33.9 (q, *N*-CH₃), 23.8 (t, C-11), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3393, 2930, 1721, 1653, 1271, 1121, 1070, 714.

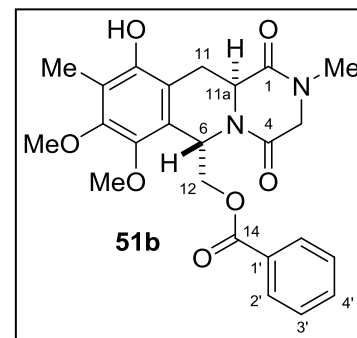
EI-MS *m/z* (%) : 454 (M⁺, 11), 320 (17), 319 (100), 291 (7), 220 (5), 105 (9).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₆N₂O₇, 454.1740. Found : 454.1736.

(6*S**,11a*S**)-6-Benzoyloxymethyl-10-Hydroxy-7,8,dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (51b)

51b : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 2'-H), 7.54 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 7.41 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, 3'-H), 6.23 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 6-H), 5.10 (1H, s, 10-OH), 4.65 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz,



12-H), 4.60 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.9 Hz, 12-H), 4.55 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 11a-H), 4.01 (1H, d, *J* = 18.1 Hz, 3-H), 3.90 (3H, s, 7-OCH₃), 3.89 (1H, d, *J* = 18.1 Hz, 3-H), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.51 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 11-Hα), 2.98 (3H, s, *N*-CH₃), 2.67 (1H, dd, *J* = 16.8, 12.4 Hz, 11-Hβ), 2.16 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.3 (s, C-14), 165.3 (s, C-1),

161.8 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 147.9 (s, C-10), 143.5 (s, C-7),
 133.1 (d, C-4'), 129.8 (s, C-1'), 129.7 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3'),
 122.0 (s, C-6a), 117.5 (s, C-9), 115.2 (s, C-10a), 63.8 (t, C-12),
 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 51.7 (d, C-11a), 51.3 (t, C-3),
 48.4 (d, C-6), 33.5 (q, N-CH₃), 28.3 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 3356, 2928, 1726, 1663, 1647, 1458, 1267.

EI-MS *m/z* (%) : 454 (M⁺, 15), 320 (18), 319 (100), 291 (8), 220 (6),
 105 (11).

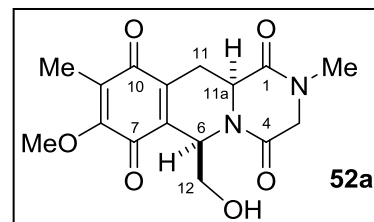
HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₆N₂O₇, 454.1740. Found : 454.1742.

(6*R**,11a*S**)-6-Hydroxymethyl-8-methoxy-2,9-dimethyl-
 2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-
 tetraone (52a)

47a (10.5 mg, 0.03 mmol) の CH₃CN (4.5 mL) 溶液に −18 °C にて、
 0 °C に冷やした CAN (42 mg, 75 μmol) の水 (700 μL) 溶液を滴下
 した。1 分後 TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後処理
 を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え反応を停
 止し、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30
 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (11 mg) をシリカゲル (6.5 g) の
 カラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ :

MeOH (55 : 1) 溶出部より **52a** (6.0 mg,
 60%) および **53a** (2.0 mg, 19 %) を得た。

52a : 黄色アモルファス。



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.47 (1H, dt, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 6-H),

4.14 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, 3-H), 4.02 (3H, s, 8-OCH₃), 3.98 (1H, ddd, $J = 11.3, 6.0, 4.0$ Hz, 12-H), 3.96 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, 3-H), 3.87 (1H, dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 11a-H), 3.67 (1H, ddd, $J = 11.3, 6.0, 4.0$ Hz, 12-H), 3.66 (1H, dd, $J = 17.5, 3.4$ Hz, 11-H α), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.61 (1H, ddd, $J = 17.5, 11.7, 1.7$ Hz, 11-H β), 2.09 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, OH), 1.99 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 184.9 (s, C-10), 180.3 (s, C-7), 166.4 (s, C-4), 165.3 (s, C-1), 155.2 (s, C-8), 140.8 (s, C-10a), 136.3 (s, C-6a), 129.0 (s, C-9), 64.6 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 53.8 (d, C-11a), 52.4 (d, C-6), 52.3 (t, C-3), 34.0 (q, *N*-CH₃), 23.6 (t, C-11), 9.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3422, 2941, 1663, 1431, 1229.

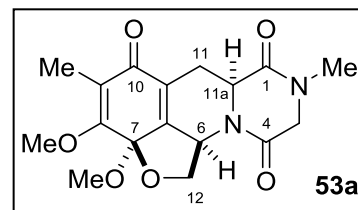
LR-MS (FAB⁺) : 335 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₆, 335.1243. Found : 335.1248.

(6*R**,11a*S**,7*R**)-7,8-Methoxy-2,9-dimethyl-6,7-methyleneoxy-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,10-one (53a)

53a : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.03 (1H, dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 12-H), 4.68 (1H, tdd, $J =$



8.0, 3.3, 3.1 Hz, 6-H), 4.15 (1H, dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 11a-H), 4.14 (3H, s, 8-OCH₃), 4.09 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 3-H), 3.99 (1H, dd, $J = 17.9$ Hz, 3-H), 3.98 (1H, dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 12-H), 3.45 (1H, ddd,

$J = 18.8, 4.2, 3.1$ Hz, 11-H α), 3.16 (3H, s, 7-OCH₃), 3.02 (3H, s, N-CH₃), 2.44 (1H, ddd, $J = 18.8, 11.2, 3.3$ Hz, 11-H β), 1.82 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 184.2 (s, C-10), 164.5 (s, C-4), 163.7 (s, C-1), 160.6 (s, C-8), 142.2 (s, C-6a), 128.7 (s, C-10a), 117.3 (s, C-9), 96.9 (s, C-7), 73.8 (t, C-12), 59.1 (q, 8-OCH₃), 55.8 (d, C-11a), 53.1 (d, C-6), 51.5 (q, 7-OCH₃), 51.3 (t, C-3), 33.7 (q, N-CH₃), 28.1 (t, C-11), 7.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2924, 1653, 1238.

EI-MS m/z (%) : 348 (M⁺, 7), 333 (28), 317 (100), 219 (15), 204 (10), 191 (12).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₆, 348.1321. Found : 348.1316.

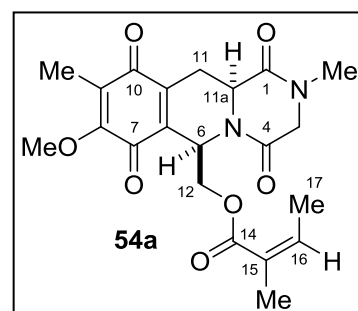
(6*R**,11a*S**)-6-Angeloyloxymethyl-8-methoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-tetraone (54a)

47a (21.3 mg, 60.8 μ mol) の CH₃CN (9 mL) 溶液に -18 °C にて、 0 °C に冷やした CAN (83.3 mg, 152 μ mol) の水 (1.45 mL) 溶液を滴下した。TLC にて原料の消失を確認したので 15 分後に後処理を開始した。反応液に水 (25 mL) を加え反応を停止し CH₂Cl₂ (25 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (25 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去して残渣を得た。

一方、アンゲリカ酸 (124.1 mg, 1.24 mmol) のエーテル (4.5 mL) 溶液に 0 °C にてシュウ酸クロリド (105 μ L, 1.22 mmol) と DMF

(9.0 μ L, 116 μ mol) を加え、室温に変え 2 時間攪拌した。ここに、先に得た残渣の CH_2Cl_2 溶液 (0.5 mL x 3) を加えた。次に反応溶媒を Ar ガスの気流を利用して濃縮した。そこに CH_2Cl_2 (1 mL) を加え室温にて攪拌を再開した。3.5 時間後 TLC にて原料の消失が確認できたので反応を停止した。反応溶液を直接シリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して $\text{AcOEt} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 4) 溶出部より、**54a** (9.8 mg, 38.8 %) を得た。また同溶出部より得られた **54a** 含有フラクションを再度シリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して $\text{AcOEt} : \text{Benzene}$ (4 : 6) 溶出部より **54a** を (2.0 mg, 7.9 %) を得た。以上より、2 段階で **54a** (11.8 mg, 47 %) を得た。
54a : 黄色アモルファス。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, qq, 7.2, 1.5 Hz, 16-H), 5.59 (1H, br td, J = 2.9, 1.9 Hz, 6-H), 4.56 (1H, dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 12-H), 4.51 (1H, dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 12-H),



4.14 (1H, d, J = 17.4 Hz, 3-H), 4.06 (3H, s, 8- OCH_3), 3.99 (1H, d, J = 17.4, 3-H), 3.86 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 11a-H), 3.61 (1H, dd, J = 18.0, 3.9 Hz, 11-H α), 3.05 (3H, s, N - CH_3), 2.43 (1H, ddd, J = 18.0, 11.7, 1.9 Hz, 11-H β), 1.96 (3H, s, 9- CH_3), 1.82 (3H, dq, J = 7.2, 1.5 Hz, 16- CH_3), 1.74 (3H, qui, J = 1.5 Hz, 15- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 185.0 (s, C-10), 180.0 (s, C-7), 167.3 (s, C-14), 166.1 (s, C-4), 165.4 (s, C-1), 155.9 (s, C-8), 140.1 (s, C-10a), 140.0 (d, C-16), 135.9 (s, C-6a), 128.4 (s, C-9), 126.7 (s, C-15), 63.6 (t, C-12), 61.0 (q, 8- OCH_3), 53.3 (d, C-11a),

52.2 (t, C-3), 50.5 (d, C-6), 33.8 (q, *N*-CH₃), 23.5 (t, C-11), 20.5 (q, 15-CH₃), 15.6 (q, C-17), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2955, 1717, 1668, 1230, 1146.

EI-MS *m/z* (%) : 416 (M⁺, 4), 387 (23) , 386 (100) , 305 (19), 304 (22), 303 (30), 204 (14).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₇, 416.1584. Found : 416.1586.

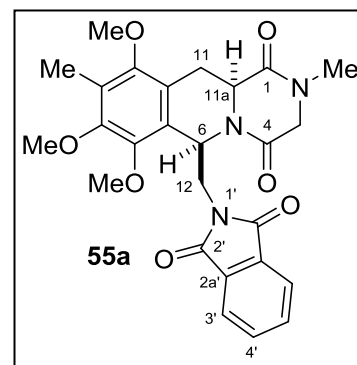
第三節

(6*R**,11*aS**)-7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-phthalimido-methyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (55a)

35a (364 mg, 1 mmol)、フタルイミド (736 mg, 5 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.31 g, 5 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、室温にて DEAD (40%トルエン溶液, 2.275 mL, 5 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液をエバポレーターにて濃縮し CHCl₃ (300 mL) にて希釈、水 (300 mL) を加え、CHCl₃ (300mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (3.652 g) をシリカゲル (37 g) のカラムクロマトにて精製して EtOH : Hexane (2 : 8) 溶出部より **55a** (297.1 mg) を得た。さらに同溶出部より **37** (36.2 mg) を得た。また、同溶出部から得られた **55a** と **37** の混合物 (71.9 mg) を再度シリカゲル (18 g) のカラムクロマトにて精製して EtOH : Acetone : Hexane (1 : 1 : 8) 溶出部より **55a** (50.4 mg) を得た。さらに同溶出部より **37** (14.3 mg, 4.1 %) を得た。以上より、**55a** (347.5 mg, 70 %) および **37** (50.5 mg, 15 %) を得た。

55a : 淡黄色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (2H, dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 3'-H), 7.67 (2H, dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 4'-H), 6.04 (1H, dd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 6-H), 4.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz,



3-H), 3.96 (1H, dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 12-H), 3.91 (3H, s, 7-OCH₃), 3.88 (1H, dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 12-H), 3.86 (1H, dd, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 11a-H), 3.81 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, 3-H), 3.74 (1H, dd, $J = 16.1, 4.1$ Hz, 11-H α), 3.63 (3H, s, 8-OCH₃), 3.62 (3H, s, 10-OCH₃), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.82 (1H, dd, $J = 16.1, 12.4$ Hz, 11-H β), 2.19 (3H, s, 9-CH₃),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.6 (s, C-2'), 166.2 (s, C-1), 165.8 (s, C-4), 151.6 (s, C-10), 150.2 (s, C-8), 146.0 (s, C-7), 133.6 (d, C-4'), 131.9 (s, C-2a'), 125.5 (s, C-9), 124.0 (s, C-6a), 122.9 (d, C-3'), 122.5 (s, C-10a), 61.0 (10-OCH₃), 60.7 (q, 7-OCH₃), 59.8 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11a), 52.4 (t, C-3), 48.8 (d, C-6), 41.6 (t, C-12), 33.9 (q, *N*-CH₃), 23.9 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃), .

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2940, 1717, 1670, 1418, 1395.

EI-MS m/z (%) : 493 (M⁺, 5), 333 (100), 305 (6), 234 (5), 204 (7).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₇, 493.1849. Found : 493.1854.

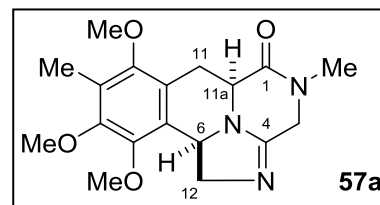
(6*R**,11a*S**)-6-Aminomethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (56a)

55a (347.5 mg, 0.7 mmol) の EtOH (14 mL) 溶液に室温にて抱水ヒドラジン (1.4 mL) を加え、外浴 65 °C に昇温し 1 時間加熱攪拌した。反応液をエバポレーターにて濃縮後、ベンゼン (150 mL) にて希釈、1N / HCl 水溶液 (150 mL) にて抽出。得られた水層を合

pentahydro-6*H*-imidazo[5,1-*a*]pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1-one (57a)

57a : 淡黄色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.04 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 6-H), 4.43 (1H, dd, *J* = 14.5, 11.0, Hz, 12-H α), 4.23 (1H, d, *J* =



17.6 Hz, 3-H), 4.17 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, 3-H), 4.04 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 11a-H), 3.88 (3H, s, 7-OCH₃), 3.85 (1H, dd, *J* = 14.5, 5.6, Hz, 12-H β), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.64 (3H, s, 10-OCH₃), 3.32 (1H, dd, *J* = 16.1, 3.8, Hz, 11 α), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.46 (1H, dd, *J* = 16.1, 12.3, Hz, 11-H β), 2.18 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.8 (s, C-1), 157.5 (s, C-4), 151.4 (s, C-10), 149.9 (s, C-8), 145.5 (s, C-7), 127.8 (s, C-6a), 124.2 (s, C-9), 120.6 (s, C-10a), 63.4 (t, C-12), 60.1 (q, 10-OCH₃), 59.83 (q, 7-OCH₃), 59.76 (q, 8-OCH₃), 56.0 (d, C-6), 54.1 (d, C-11a), 47.4 (t, C-3), 33.9 (q, *N*-CH₃), 26.1 (t, C-11), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2938, 1668, 1458, 1406, 1074.

EI-MS *m/z* (%) : 345 (M⁺, 100), 344 (55), 314 (23), 234 (11).

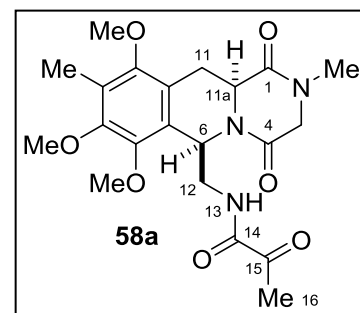
HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₃N₃O₄, 345.1689. Found : 345.1690.

(6*R**,11a*S**)-7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoylamino-methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (58a)

56a (198.6 mg, 0.547 mmol) の CH₂Cl₂ (18 mL) 溶液に 0 °C にて Et₃N (152 μL, 1.094 mmol) および DMAP (134 mg, 1.094 mmol) を氷冷下に加え、さらに同温にてピルビン酸塩化物の四塩化炭素溶液 (1N, 2.2 mL, 2.188 mmol) を 1 分間かけて滴下し、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え反応を停止させ CHCl₃ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、5%NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (266.4 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **58a** を (199.1 mg, 84 %) を得た。

58a : 淡黄色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (1H, br t, *J* = 5.3 Hz, *N*-H), 5.84 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, 6-H), 4.11 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, 3-H), 3.95 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, 3-H), 3.90 (3H, s,



7-OCH₃), 3.87 (1H, br dd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 11a-H), 3.78 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.1 Hz, 11-H), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.71 (3H, s, 10-OCH₃), 3.50 (1H, dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 12-H), 3.44 (1H, ddd, *J* = 13.6, 6.6, 5.8 Hz, 12-H), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.72 (1H, dd, *J* = 16.0, 12.4 Hz, 11-H), 2.39 (3H, s, 15-CH₃), 2.21 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.3 (s, C-15), 166.4 (s, C-4), 166.2 (s, C-1), 160.2 (s, C-14), 151.7 (s, C-10), 150.2 (s, C-8), 145.5 (s, C-7), 125.8 (s, C-9), 124.1 (s, C-6a), 122.3 (s, C-10a), 61.2 (q, 10-OCH₃), 60.8 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 55.1 (d, C-11a), 52.4 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 45.1 (t, C-12), 33.9 (q, *N*-CH₃),

24.5 (q, C-16), 24.0 (t, C-11), 9.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3339, 2926, 1717, 1674, 1412.

EI-MS *m/z* (%) : 433 (M⁺, 1), 333 (100), 305 (7), 234 (6), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₁H₂₇N₃O₇, 433.1849. Found : 433.1853.

(6*R**,11*aS**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-6-pylyvoyl-aminomethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-iso-quinoline-1,4-dione (59a)

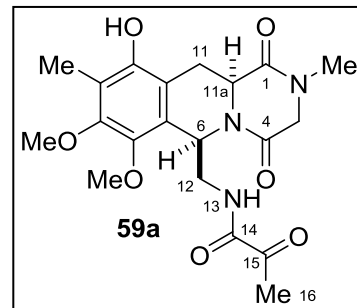
58a (43.3 mg, 0.1 mmol)の CH₂Cl₂ (6.4 mL) 溶液に −78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1N, 0.5 mL, 0.5 mmol) を滴下し同温で 10 分間攪拌した。続いて 2 時間かけて −20 °C に昇温し、さらに 6.5 時間攪拌した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) を入れ反応を停止させ、5%MeOH 含 CHCl₃ (40 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (37.5 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ :

Hexane : MeOH (140 : 60 : 5) 溶出部より、原料 **58a** (8.1 mg)、**60a** (1.9 mg)、**59a** と **60a** の混合物 (23.4 mg)、**59a** と **61a** の混合物 (5.8 mg) を得た。**59a** と **60a** の混合物をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて 2 度精製して *i*PrOH : Benzene : Hexane (2 : 8 : 7) 溶出部より **59a** (16.9 mg)、CHCl₃ : MeOH (9 : 1) 溶出部より **60a** (2.9 mg) を得た。また、**59a** と **61a** の混合物をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : Hexane : MeOH (140 : 60 : 5) 溶出部より、**59a** (1.8 mg)、CHCl₃ : MeOH (9 : 1) 溶出部より **61a** (3.6 mg) を得た。以上をまとめると **58a** (8.1

mg, 19 %)、**59a** (18.7 mg, 45 %)、**60a** (4.8 mg, 11 %)、**61a** (3.6 mg, 9 %) を得た。

59a : 淡黄色アモルファス。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (1H, br t, $J = 5.2$ Hz, $N\text{-H}$), 6.12 (1H, br s, OH), 5.84 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, 6-H), 4.14 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.97 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.92 (1H, dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 11a-H), 3.87 (3H, s, 7- OCH_3), 3.85 (1H, dd, $J = 16.1, 4.4$ Hz, 11-H α), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.48 (1H, ddd, $J = 14.7, 6.4, 5.4$ Hz, 12-H), 3.44 (1H, dt, $J = 14.7, 6.3$ Hz, 12-H), 3.07 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.69 (1H, dd, $J = 16.1, 12.2$ Hz, 11-H β), 2.37 (3H, s, 15- CH_3), 2.19 (3H, s, 9- CH_3).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.6 (s, C-15), 166.9 (s, C-1), 166.4 (s, C-4), 160.5 (s, C-14), 150.2 (s, C-8), 147.6 (s, C-10), 143.0 (s, C-7), 123.9 (s, C-6a), 119.1 (s, C-9), 115.5 (s, C-10a), 60.9 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3), 55.1 (d, C-11a), 52.4 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 45.0 (t, C-12), 33.9 (q, $N\text{-CH}_3$), 24.4 (q, C-16), 23.6 (t, C-11), 9.1 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3339, 2936, 1722, 1663, 1464, 1422, 1070.

EI-MS m/z (%) : 419 (M^+ , 2), 320 (18), 319 (100), 291 (8), 220 (5).

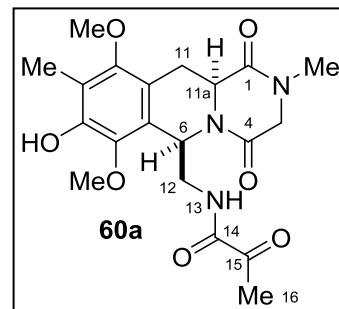
HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$, 419.1693. Found : 419.1688.

(6*R**,11a*S**)-8-Hydroxy-7,10-dimethoxy-2,9-dimethyl-6-pylyloyl-aminomethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazo[1,2-*b*]-iso-

quinoline-1,4-dione (60a)

60a : 無色アモルファス.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (1H, br t, $J = 5.7$ Hz, $N\text{-H}$), 5.79 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, C6-H), 5.80-5.77 (1H, br s, 8-OH), 4.12 (1H,



d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.96 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.87 (1H, dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz, 11a-H), 3.82 (3H, s, 7-OCH₃), 3.76 (1H, dd, $J = 16.1, 4.4$ Hz, 11-H α), 3.71 (3H, s, 10-OCH₃), 3.53 (1H, dt, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 12-H), 3.43 (1H, ddd, $J = 13.7, 6.9, 5.4$ Hz, 12-H), 3.06 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.72 (1H, dd, $J = 16.1, 12.7$ Hz, 11-H β), 2.40 (3H, s, 15-CH₃), 2.21 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.7 (s, C-15), 166.7 (s, C-4), 166.4 (s, C-1), 160.5 (s, C-14), 152.8 (s, C-10), 146.9 (s, C-8), 139.8 (s, C-7), 123.6 (s, C-6a), 119.1 (s, C-9), 118.4 (s, C-10a), 61.8 (q, 7-OCH₃), 61.2 (q, 10-OCH₃), 55.1 (d, C-11a), 52.3 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 45.1 (t, C-12), 33.8 (q, $N\text{-CH}_3$), 24.4 (q, C-16), 23.7 (t, C-11), 9.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3341, 2938, 1722, 1668, 1472, 1425, 1061.

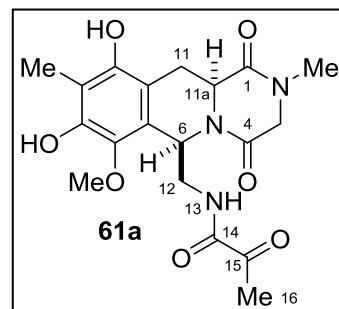
EI-MS m/z (%) : 419 (M^+ , 2), 320 (18), 319 (100), 291 (7), 220 (4), 190 (7).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$, 419.1693. Found : 419.1689

(6*R**,11a*S**)-8,10-Hydroxy-7-methoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoyl-aminomethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-iso-quinoline-1,4-dione (61a)

61a : 無色アモルファス.

^1H -NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 11.04 (1H, br s, 10 or 8-OH), 10.50 (1H, br s, 10 or 8-OH), 9.40 (1H, br t, $J = 5.9$ Hz, N -H), 6.39 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, 6-H), 4.44 (1H, dd,



$J = 15.9, 3.9$ Hz, 11- $\text{H}\alpha$), 4.20 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 4.16 (1H, dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 11a-H), 4.07 (1H, dt, $J = 12.8, 5.9$ Hz, 12-H), 4.04 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.82 (1H, dt, $J = 12.8, 5.9$ Hz, 12-H), 3.78 (3H, s, 7- OCH_3), 3.27 (1H, dd, $J = 15.9, 12.6$ Hz, 11- $\text{H}\beta$), 2.84 (3H, s, N - CH_3), 2.65 (3H, s, 9- CH_3), 2.38 (3H, s, 15- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 196.6 (s, C-15), 166.5 (s, C-1), 166.4 (s, C-4), 161.3 (s, C-14), 149.5-148.4 (s, C-10), 147.8 (s, C-8), 138.1 (s, C-7), 123.9 (s, C-6a), 113.7 (s, C-9), 112.2 (s, C-10a), 60.1 (q, 7- OCH_3), 54.9 (d, C-11a), 51.8 (t, C-3), 49.2 (d, C-6), 44.7 (t, C-12), 32.3 (q, N - CH_3), 24.1 (q, C-11), 23.9 (q, C-16), 9.6 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3362, 2924, 2853, 1722, 1663, 1458, 1435, 1261, 1059.

EI-MS m/z (%) : 405 (M^+ , 3), 319 (22), 306 (23), 305 (100), 277 (9), 191 (10).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$, 405.1536. Found : 405.1532.

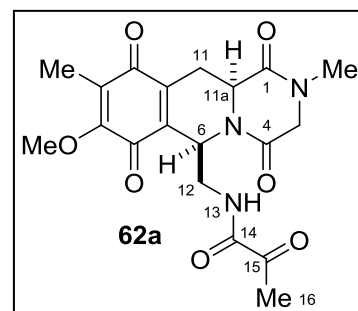
(6*R**,11a*S**)-8-Methoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoylaminomethyl-

2,3,11,11a-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-tetraone (62a)

59a (18.9 mg, 0.045 mmol)の CH₃CN (6.2 mL) 溶液に、 -18°C にて 0°C に冷やした CAN (62 mg, 113 μmol) の水 (1.1 mL) 溶液を滴下した。15 分後 TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に、後処理を開始した。反応液に水 (30 mL) を加え反応を停止、CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、自然ろ過、溶媒留去。残渣 (18.8 mg) をシリカゲル (5.5 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂: MeOH (80:1) 溶出部より **62a** (11.3 mg, 62%) を得た。

62a: 黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.20 (1H, br t, $J = 6.1$ Hz, *N*-H), 5.47 (1H, td, $J = 4.2$, 1.6 Hz, 6-H), 4.13 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, 3-H), 4.06 (3H, s, 8-OCH₃), 3.99 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, 3-H), 3.84 (1H, dd, $J = 11.4$, 4.2 Hz,



11a-H), 3.83 (1H, ddd, $J = 13.7$, 6.2, 4.2 Hz, 12-H), 3.63 (1H, dd, $J = 18.1$, 4.2 Hz, 11-H α), 3.57 (1H, ddd, $J = 13.7$, 6.8, 4.2 Hz, 12-H), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.34 (3H, s, 15-CH₃), 2.33 (1H, ddd, $J = 18.1$, 11.4, 1.6 Hz, 11-H β), 1.98 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.3 (s, C-15), 185.0 (s, C-10), 180.3 (s, C-7), 166.7 (s, C-4), 165.2 (s, C-1), 160.9 (s, C-14), 155.9 (s, C-8), 139.6 (s, C-10a), 136.5 (s, C-6a), 128.5 (s, C-9), 61.1 (q, 8-OCH₃), 53.3 (d, C-11a), 52.1 (t, C-3), 50.9 (d, C-6), 42.3

(t, C-12), 33.8 (q, *N*-CH₃), 24.3 (q, C-16), 23.5 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3339, 2951, 1722, 1670, 1522, 1425, 1229.

LR-MS (FAB⁺) : 403 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₉H₂₂N₃O₇, 404.1458. Found :
404.1461.

第二章

第一節

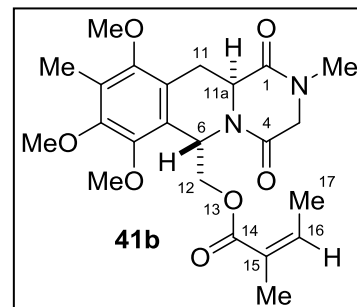
(6*S**,11*aS**)-6-Angeloyloxymethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (41b)

アンゲリカ酸 (150.0 mg, 1.5 mmol) をトルエン (4.2 mL) に溶解し 0 °C にて 2,4,6-トリクロロ安息香酸塩化物 (234 μ L, 1.5 mmol) をトルエン (4.2 mL) に溶かした溶液を加え、さらに Et₃N (209 μ L, 1.5 mmol) をトルエン (4.2 mL) に溶かした溶液を加え室温に変えて 2 時間攪拌した。

35b (218.4 mg, 0.6 mmol) をトルエン (16.8 mL) に溶解させ、そこに室温にて、攪拌しながら先に調製した混合酸無水物を加え外浴を 90 °C に昇温し、さらに 78 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (120 mL) を加え反応を停止後、CHCl₃ (120 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、乾燥、溶媒留去。残渣 (616.5 mg) をシリカゲル (19 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **41b** (265.2 mg, 99 %) を得た。

41b : 淡黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.12 (1H, dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 6-H), 6.05 (1H, qq, J = 7.3, 1.5 Hz, 16-H), 4.53 (1H, dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 11*a*-H), 4.49 (1H, dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 12-H), 4.47 (1H, dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 12-H),



4.06 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, 3-H), 3.97 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, 3-H),
3.93 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.67 (3H, s, 10-OCH₃),
3.51 (1H, dd, $J = 16.9, 4.0$ Hz, 11-H α), 3.03 (3H, s, *N*-CH₃), 2.73,
(1H, dd, $J = 16.9, 12.4$ Hz, 11-H β), 2.19 (3H, s, 9-CH₃), 1.90 (3H,
dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 16-CH₃), 1.83 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, 15-CH₃).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.1 (s, C-14), 165.0 (s, C-1),
161.4 (s, C-4), 152.1 (s, C-10), 150.1 (s, C-8), 146.0 (s, C-7),
138.5 (d, C-16), 127.2 (s, C-15), 125.2 (s, C-9), 122.3 (s, C-6a),
121.9 (s, C-10a), 63.3 (t, C-12), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q x 2 ,
8,10-OCH₃), 52.0 (d, C-11a), 51.4 (t, C-3), 48.3 (d, C-6), 33.5 (q,
N-CH₃), 28.5 (t, C-11), 20.6 (q, 15-CH₃), 15.7 (q, C-17), 9.5 (q,
9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2941, 1717, 1667.

EI-MS m/z (%) : 446 (M⁺ , 9), 333 (100), 305 (6), 234 (5), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₃H₃₀N₂O₇, 446.2053. Found : 446.2049.

41b の BBr₃ による脱メチル化

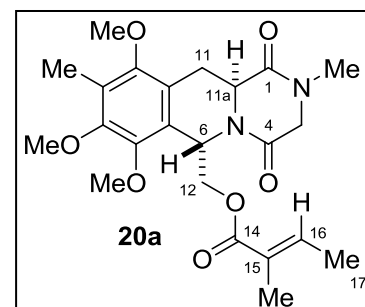
41b (22.3mg, 0.05 mmol)の CH₂Cl₂ (3.2 mL) 溶液に、 -78 °C に
て BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1M, 0.225 mmol, 225 μ L) を滴下し、同温
で 10 分間攪拌した。続いて反応液を 2.5 時間かけて -20 °C まで昇
温した。TLC にて原料の消失を確認したので 3 時間後に後処理を
開始した。反応液に -20 °C で水 (20 mL) を加え反応を停止し、
CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30mL) 洗
浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (18.7 mg) をシリカゲル (15 g) のカラ

ムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (100 : 1) 溶出部より **43b** (7.6 mg, 34 %) 得た。さらに CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より **44b** (4.2 mg, 19 %) を得た。

(6*S**,11a*S**)-7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-tigloyloxy-methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (**43b**)

43b : 無色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.80 (1H, m, 16-H), 6.12 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, 6-H), 4.49 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 11a-H), 4.46 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, 12-H₂), 4.05 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, 3-H), 3.97 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, 3-H),



3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.67 (3H, s, 10-OCH₃), 3.51 (1H, dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 11-H_α), 3.03 (3H, s, *N*-CH₃), 2.74 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.3 Hz, 11-H_β), 2.19 (3H, s, 9-CH₃), 1.79 (3H, s, 15-CH₃), 1.78 (3H, dq, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 16-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (s, C-14), 165.3 (s, C-1), 161.7 (s, C-4), 152.3 (s, C-10), 150.3 (s, C-8), 146.2 (s, C-7), 138.0 (d, C-16), 128.2 (s, C-15), 125.4 (s, C-9), 122.4 (s, C-10a), 122.0 (s, C-6a), 63.5 (t, C-12), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 10-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 51.8 (d, C-11a), 51.4 (t, C-3), 48.4 (d, C-6), 33.4 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 14.5 (q, C-17), 12.0 (q, 15-CH₃), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1715, 1670, 1458, 1265, 1070.

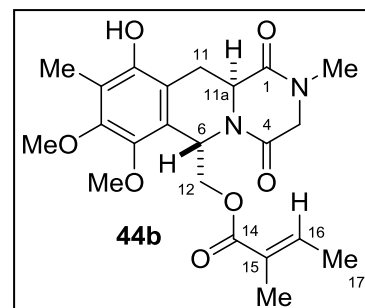
EI-MS m/z (%) : 446 (M^+ , 8), 334 (18), 333 (100), 305 (6), 234 (5), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$, 446.2053. Found : 446.2055.

(6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-6-tigloyl-oxymethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (44b)

44b : 無色アモルファス.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (1H, m, 16-H), 6.13 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, 6-H), 5.37 (1H, s, 10-OH), 4.53 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 11*a*-H), 4.46 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, 12- H_2),



4.03 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, 3-H), 3.96 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, 3-H), 3.89 (3H, s, 7- OCH_3), 3.79 (3H, s, 8- OCH_3), 3.52 (1H, dd, $J = 16.8, 4.6$ Hz, 11- $\text{H}\alpha$), 3.03 (3H, s, *N*- CH_3), 2.66 (1H, dd, $J = 16.8, 12.4$ Hz, 11- $\text{H}\beta$), 2.17 (3H, s, 9- CH_3), 1.79 (3H, s, 15- CH_3), 1.78 (3H, dq, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 16- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (s, C-14), 165.5 (s, C-1), 161.6 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 147.9 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 138.0 (d, C-16), 128.2 (s, C-15), 122.2 (s, C-6*a*), 117.5 (s, C-9), 115.3 (s, C-10*a*), 63.4 (t, C-12), 60.6 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3), 51.7 (d, C-11*a*), 51.4 (t, C-3), 48.4 (d, C-6), 33.5 (q, *N*- CH_3), 28.3 (t, C-11), 14.5 (q, 16- CH_3), 12.0 (q, 15- CH_3), 8.8 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1717, 1705, 1653, 1458, 1265, 1070.

EI-MS m/z (%): 432 (M^+ , 14), 320 (17), 319 (100), 291 (7), 220 (4).

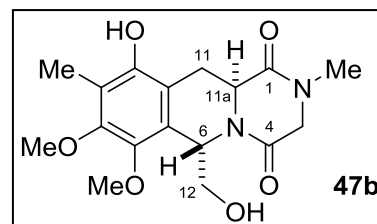
HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$, 432.1897. Found : 432.1899.

(6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-6-hydroxymethyl-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (**47b**)

35b (18.2 mg, 0.05 mmol) の CH_2Cl_2 (3.2 mL) 溶液に $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて BBr_3 の CH_2Cl_2 溶液 (1M, 225 μL , 0.225 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。3 時間かけて $-20\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温しさらに 22 時間攪拌した。反応液に $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で水 (20 mL) を加えて反応を停止し CH_2Cl_2 (40 mL x 3 x 2) 抽出した。二つの有機層についてそれぞれ飽和食塩水 (20mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。初めの有機層から (残渣 1, 13.5mg) を得た。また後の有機層から (残渣 2, 5.5 mg) を得た。残渣 1 をシリカゲル (19g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **47b** (10.1 mg, 58 %) を得た。また、 CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **35b** (1.6 mg, 10.0 %) を回収した。続いて残渣 2 をシリカゲル (21 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : EtOH (7 : 3) 溶出部より **47b** (4.1 mg, 23 %) を得た。以上より **47b** (14.2 mg, 81 %) を得た。

47b : 無色アモルファス。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 10.30 (1H, br s, 10-OH), 6.55 (1H, dd, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 6-H), 5.24 (1H, dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz,



11a-H), 4.49 (1H, dd, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 12-H), 4.36 (1H, dd, $J = 11.9, 8.0$ Hz, 12-H), 4.21 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 4.01 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.99 (1H, dd, $J = 16.8, 4.9$ Hz, 11-H α), 3.78 (3H, s, 7-OCH₃), 3.71 (3H, s, 8-OCH₃), 3.05 (1H, dd, $J = 16.8, 12.2$ Hz, 11-H β), 2.79 (3H, s, *N*-CH₃), 2.41 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 165.0 (s, C-1), 161.8 (s, C-4), 149.5 (s, C-10), 149.5 (s, C-8), 142.4 (s, C-7), 123.9 (s, C-6a), 117.7 (s, C-9), 116.7 (s, C-10a), 62.8 (t, C-12), 59.8 (q, 7-OCH₃), 59.4 (q, 8-OCH₃), 51.8 (d, C11a), 51.2 (d, C-6), 51.1 (t, C-3), 32.2 (q, *N*-CH₃), 29.2 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2926, 1647.

EI-MS m/z (%) : 350 (M⁺, 8), 333 (7), 320 (18), 319 (100), 291 (14), 220 (10).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₆, 350.1478. Found : 350.1474.

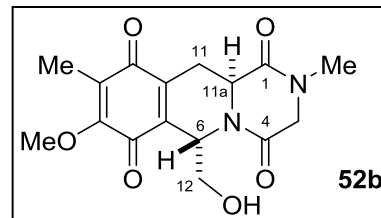
(6*S**,11a*S**)-6-Hydroxymethyl-8-methoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-tetraone (52b)

47b (42 mg, 0.12 mmol) の CH₃CN (18 mL) 溶液に -17 °C にて 0 °C に冷やした CAN (168 mg, 0.3 mmol) の水 (2.8 mL) 溶液を滴下した。TLC にて原料の消失を確認したので 15 分後に後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を加え反応を停止し CH₂Cl₂ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (43.4 mg) をシリカゲル (5 g) の

フラッシュカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (40 : 1) 溶出部より、**52b** (31.6 mg, 79%) を得た。また、同溶出部より **53b** (3.0 mg, 7.2 %) を得た。

52b : 黄色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.64 (1H, m, 6-H), 4.65 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 11a-H), 4.08 (1H, d, *J* = 18.1 Hz, 3-H), 4.05 (1H, m, 12-H), 4.00 (3H, s, 8-OCH₃), 3.91 (1H, m, 12-H), 3.72 (1H, d, *J* = 18.1 Hz, 3-H), 3.34 (1H, ddd, *J* = 19.5, 4.4, 0.7 Hz, 11-Hα), 3.29 (1H, br t, *J* = 4.4 Hz, OH), 3.01 (3H, s, *N*-CH₃), 2.44 (1H, ddd, *J* = 19.5, 11.7, 2.4 Hz, 11-Hβ), 1.99 (3H, s, 9-CH₃).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.6 (s, C-10), 180.8 (s, C-7), 164.3 (s, C-1), 161.8 (s, C-4), 155.3 (s, C-8), 140.5 (s, C-10a), 135.5 (s, C-6a), 128.8 (s, C-9), 63.7 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 52.2 (d, C-11a), 51.1 (t, C-3), 50.4 (d, C-6), 33.5 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 8.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3393, 2941, 1661, 1287.

LR-MS (FAB⁺) : 335 [M+H]⁺.

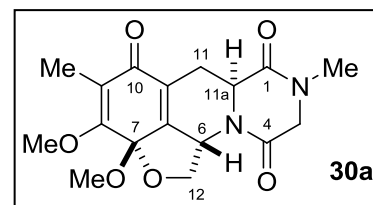
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₆, 335.1243. Found :

335.1237.

(6*S*^{*},11a*S*^{*},7*S*^{*})-7,8-Methoxy-2,9-dimethyl-6,7-methyleneoxy-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,10-one (53b)

53b : 無色アモルファス.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.29 (1H, ddd, $J = 8.7, 6.7, 2.7$ Hz, 6-H), 4.78 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, 12-H), 4.07 (3H, s, 8- OCH_3),



4.05 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 3-H), 3.98 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 3-H), 3.75 (1H, br dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 11a-H), 3.66 (1H, dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 12-H), 3.50 (1H, dd, $J = 16.4, 3.4$ Hz, 11-H α), 3.08 (3H, s, 7- OCH_3), 2.96 (3H, s, N - CH_3), 2.23 (1H, ddd, $J = 16.4, 11.5, 2.7$ Hz, 11-H β), 1.77 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 183.9 (s, C-10), 163.4 (s, C-1), 163.3 (s, C-4), 160.0 (s, C-8), 144.0 (s, C-6a), 128.7 (s, C-10a), 117.8 (s, C-9), 97.4 (s, C-7), 72.7 (t, C-12), 59.1 (q, 8- OCH_3), 53.2 (d, C-11a), 51.6 (t, C-3), 51.5 (q, 7- OCH_3), 50.6 (d, C-6), 33.8 (q, N - CH_3), 25.4 (t, C-11), 8.1 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 1663, 1638, 1283.

EI-MS m/z (%) : 348 (M^+ , 12), 333 (9), 318 (47), 317 (100), 275 (13), 219 (40), 191 (34).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$, 348.1321. Found : 348.1318.

(6*S**,11a*S**)-6-Angeloyloxymethyl-8-methoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-tetraone (54b)

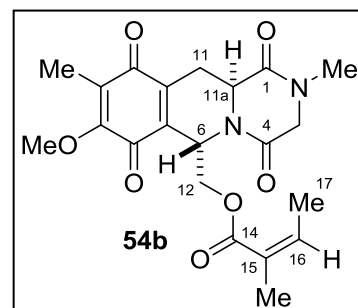
47b (21.3 mg, 60.8 μmol) の CH_3CN (9 mL) 溶液に -18°C にて 0°C に冷やした CAN (83.3 mg, 152 μmol) の水 (1.45 mL) 溶液を滴下した。TLC にて原料の消失を確認後、15 分後に後処理を開始し

た。反応液に水 (25 mL) を加え反応を停止し、CH₂Cl₂ (25 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (25 mL) 洗浄、乾燥、溶媒除去して残渣を得た。

一方、アンゲリカ酸 (124.1 mg, 1.24 mmol) のエーテル (4.5 mL) 溶液に、0 °C にてシュウ酸クロリド (105 μL, 1.22 mmol) と DMF (9.0 μL, 116 μmol) を加え室温にして 2 時間攪拌した。ここに、先に得た残渣の CH₂Cl₂ 溶液 (0.5 mL x 3) を加えた。次に反応溶媒を Ar ガスの気流を利用して濃縮した。そこに CH₂Cl₂ (1 mL) を加え、室温にて攪拌を再開した。4 時間後 TLC にて原料の消失を確認したので反応を停止した。反応溶液を直接シリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : CH₂Cl₂ (1 : 4) 溶出部より **54b** (15.0 mg, 59 %) を得た。

54b : 黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.08 (1H, qq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 16-H), 5.90 (1H, br dtd, *J* = 5.4, 2.6, 1.0 Hz, 6-H), 4.79 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 12-H), 4.50 (1H, dd, *J* = 11.7,



4.4 Hz, 11a-H), 4.33 (1H, dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 12-H), 4.06 (3H, s, 8-OCH₃), 4.06 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, 3-H), 4.02 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, 3-H), 3.37 (1H, ddd, *J* = 19.6, 4.4, 1.0, Hz, 11-H_α), 3.02 (3H, s, *N*-CH₃), 2.45 (1H, ddd, *J* = 19.6, 11.7, 2.4 Hz, 11-H_β), 1.95 (3H, s, 9-CH₃), 1.89 (3H, dq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 16-CH₃), 1.81 (3H, quint, *J* = 1.5 Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.4 (s, C-10), 180.2 (s, C-7),

166.9 (s, C-14), 163.7 (s, C-1), 161.3 (s, C-4), 155.8 (s, C-8),
139.9 (d, C-16), 139.8 (s, C-10a), 135.0 (s, C-6a), 128.2 (s, C-9),
126.6 (s, C-15), 64.5 (t, C-12), 61.0 (q, 8-OCH₃), 52.4 (d, C-11a),
51.2 (t, C-3), 48.1 (d, C-6), 33.6 (q, *N*-CH₃), 28.2 (t, C-11), 20.7 (q,
15-CH₃), 15.8 (q, C-17), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2957, 1719, 1663, 1233, 1152.

EI-MS *m/z* (%) : 416 (M⁺, 7), 386 (52), 303 (73), 275 (10), 273 (12),
204 (15), 83 (100).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₇, 416.1584. Found : 416.1583.

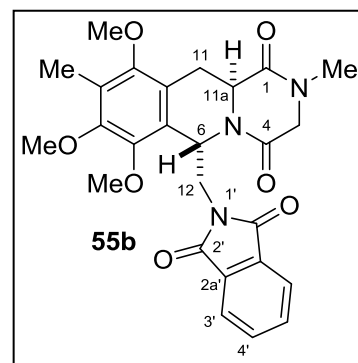
第二節

(6*S**,11*aS**)-6-Phthaloylmethyl-8-methoxy-2,9-dimethyl-
2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-
tetraone (**55b**)

55b (21.9 mg, 0.06 mmol)、フタルイミド (44.1 mg, 0.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (78.7 mg, 0.3 mmol) の THF (1 mL) 溶液に室温にて DEAD (40%トルエン溶液, 137 μ L, 0.3 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液をエバポレーターにて濃縮後 CHCl_3 (30mL) にて希釈、水 (30 mL) を加え、 CHCl_3 (30mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (213 mg) をシリカゲル (26 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt ~ MeOH : AcOEt (1 : 100) 溶出部より **55b** (29.6 mg, 100 %) を得た。なお **55b** の一部を AcOEt-Hexane にて結晶化して融点測定と元素分析をした。

55b : 無色プリズム晶 mp 201-202.5 $^{\circ}\text{C}$ (from AcOEt-Hexane).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 3'-H), 7.71 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 4'-H), 6.11 (1H, dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 6-H), 4.69 (1H, dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 11*a*-H), 4.32 (1H, dd, $J = 14.0, 3.3$ Hz, 12-H), 4.05



(3H, s, 7-OCH₃), 3.92 (1H, dd, $J = 14.0, 10.7$ Hz, 12-H), 3.86 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, 3-H), 3.84 (3H, s, 9-OCH₃), 3.69 (3H, s, 10-OCH₃), 3.69 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, 3-H), 3.57 (1H, dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz,

11-H α), 3.00 (3H, s, *N*-CH₃), 2.78 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.0 Hz, 11-H β), 2.21 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (s, C-2'), 164.9 (s, C-1), 162.0 (s, C-4), 152.1 (s, C10), 150.3 (s, C-8), 146.1 (s, C-7), 133.8 (d, C-4') 131.9 (s, C-2'), 125.3 (s, C-9), 123.1 (d, C-3'), 123.1 (d, C-6a), 121.8 (s, C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 9-OCH₃), 60.0 (q, 10-OCH₃), 51.4 (d, C-11a), 51.2 (t, C-3), 48.7 (d, C-6), 38.9 (t, C-12), 29.8 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2943, 1771, 1715, 1665, 1466, 1395.

EI-MS *m/z* (%) : 493 (M⁺, 5), 333 (100), 305 (6), 234 (5), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₇, 493.1849. Found : 493.1853.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₇ : C, 63.28; H, 5.51; N, 8.51. Found : C, 63.19; H, 5.67; N, 8.55.

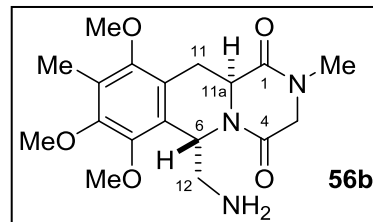
(6*S**,11a*S**)-6-Aminomethyl-7,8,10-trimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (56b)

55b (99 mg, 0.2 mmol) の EtOH (4 mL) 溶液に、室温にて抱水ヒドラジン (114 μ L) を加え外浴を 105 °C に昇温し 30 分間加熱還流した。反応液をエバポレーターにて濃縮し、ベンゼン (60 mL) にて希釈、1N / HCl 水溶液 (60 mL) にて抽出。得られた水層を合わせ、5%NH₃ 水溶液にて pH 9 にしてから CHCl₃ (60 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、飽和食塩水 (60 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (75.5 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して

CHCH₃ : MeOH (8 : 2) 溶出部より **56b** (72.0 mg, 99 %) を得た。

56b : 淡黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.79 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 6-H), 4.42 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 11a-H), 4.12 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, 3-H), 4.07 (1H, d, *J* = 18.8 Hz,



3-H), 3.90 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.67 (3H, s, 10-OCH₃), 3.45 (1H, dd, *J* = 17.0, 4.4 Hz, 11-H_α), 3.25 (1H, dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 12-H), 3.05 (3H, s, *N*-CH₃), 2.86 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 12-H), 2.74 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.2 Hz, 11-H_β), 2.18 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.5 (s, C-1), 162.8 (s, C-4), 152.3 (s, C-10), 150.3 (s, C-8), 146.0 (s, C-7), 125.0 (s, C-6a), 124.8 (s, C-9), 121.2 (s, C-10a), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 10-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 51.8 (d, C-6), 51.52 (d, C-11a), 51.50 (t, C-3), 44.4 (t, C-12), 33.4 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3360, 2941, 1658, 1637, 1458, 1337, 1076, 1001.

EI-MS *m/z* (%) : 363 (M⁺, 3), 334 (92), 333 (100), 305 (11), 234 (14), 204 (16).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₅N₃O₅, 363.1794. Found : 363.1797.

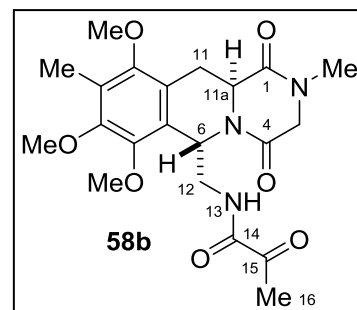
(6*S**,11a*S**)-7,8,10-Trimethoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoylamino-

methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-isoquinoline-
1,4-dione (58b)

58b (65.4 mg, 0.18 mmol) の CH₂Cl₂ (6 mL) 溶液に 0 °C にて、Et₃N (50 μL, 0.36 mmol) および DMAP (44 mg, 0.36 mmol) を加え、さらに同温にてピルビン酸塩化物の四塩化炭素溶液 (1N, 720 μL, 0.72 mmol) を 1 分間かけて滴下、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl₃ (40 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、5%NaHCO₃ 水溶液 (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (85.7 mg) をシリカゲル (14 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **58b** (69.1 mg, 89 %) を得た。また **58b** の一部を AcOEt-Hexane にて結晶化して融点測定と元素分析をした。。

58b : 無色プリズム晶 mp 188 - 189 °C (from AcOEt-Hexane).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.48 (1H, br t, *J* = 5.6 Hz, *N*-H), 5.96 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 6-H), 4.47 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 11a-H), 4.03 (1H, d, *J* = 17.7 Hz, 3-H), 3.97



(1H, d, *J* = 17.7 Hz, 3-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.75 (1H, ddd, *J* = 14.0, 5.6, 3.9 Hz, 12-H), 3.68 (3H, s, 10-OCH₃), 3.63 (1H, ddd, *J* = 14.0, 10.2, 7.0 Hz, 12-H), 3.50 (1H, dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 11-H_α), 3.03 (3H, s, *N*-CH₃), 2.77 (1H, dd, *J* = 17.0, 12.0 Hz, 11-H_β), 2.45 (3H, s, 15-CH₃), 2.19 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.2 (s, C-15), 164.9 (s, C-1), 162.4 (s, C-4), 160.5 (s, C-14), 152.2 (s, C-10), 150.2 (s, C-8),

145.7 (s, C-7), 125.3 (s, C-9), 123.3 (s, C-6a), 121.5 (s, C-10a), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q x 2, C8,10-OCH₃), 51.6 (d, C-11a), 51.4 (t, C-3), 48.8 (d, C-6), 41.7 (t, C-12), 33.6 (q, *N*-CH₃), 28.3 (t, C-11), 24.6 (q, C-16), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3356, 2941, 1722, 1680, 1661, 1464.

EI-MS *m/z* (%) : 433 (M⁺, 1), 333 (100), 305 (7), 234 (6), 204 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₁H₂₇N₃O₇, 433.1849. Found : 433.1847.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₇N₃O₇ : C, 58.19; H, 6.28; N, 9.69. Found : C, 57.99; H, 6.29; N, 9.64.

(6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoyl-aminomethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-iso-quinoline-1,4-dione (**59b**)

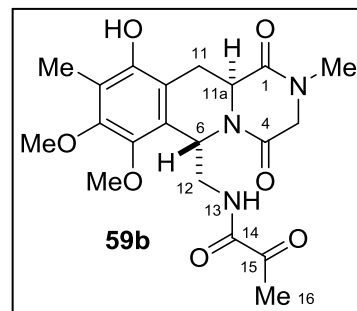
58b (43.3 mg, 0.1 mmol) の CH₂Cl₂ (6.4 mL) 溶液に -78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1N, 0.4 mL, 0.4 mmol) を滴下し同温で 10 分間攪拌した。続いて 2 時間かけて -20 °C に昇温してからさらに 7 時間攪拌した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を入れ反応を停止させ、5%MeOH 含有 CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (42.8 mg) をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ :

Hexane : MeOH (50 : 30 : 1) 溶出部より **59b** (32.9 mg)、**58b** (6.9 mg)、CHCH₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **59b** と **61b** の混合物 (2.6 mg) 得た。次にこの混合物はシリカゲル (13 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (50 : 1) 溶出部から **59b** (1.2

mg)、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部から **61b** (1.4 mg) をそれぞれ得た。以上をまとめると **58b** (6.9 mg, 16 %) を回収するとともに **59b** (34.1 mg 81 %) と **61b** (1.4 mg, 3 %) を得た。

59b : 無色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (1H, br t, *J* = 5.9 Hz, *N*-H), 5.97 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 6-H), 5.88 (1H, s, 10-OH), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 11a-H), 4.04 (1H, d, *J*



=17.6 Hz, 3-H), 3.96 (1H, d, *J* = 17.6, 3-H), 3.89 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.72 (1H, dt, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 12-H), 3.67 (1H, ddd, *J* = 14.1, 9.2, 7.3 Hz, 12-H), 3.56 (1H, dd, *J* = 16.6, 4.4 Hz, 11-H_α), 3.03 (3H, s, *N*-CH₃), 2.67 (1H, dd, *J* = 16.6, 12.2 Hz, 11-H_β), 2.44 (3H, s, 15-CH₃), 2.19 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.6 (s, C-15), 165.7 (s, C-1), 162.4 (s, C-4), 160.9 (s, C-14), 150.1 (s, C-8), 148.4 (s, C-10), 143.0 (s, C-7), 122.9 (s, C-6a), 118.3 (s, C-9), 115.2 (s, C10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 51.4 (d, C-11a), 51.2 (t, C-3), 48.9 (d, C-6), 41.6 (t, C12), 33.5 (q, *N*-CH₃), 28.2 (t, C11), 24.5 (q, C16), 8.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3404, 2931, 1719, 1680, 1647, 1460, 1331, 1331, 1074.

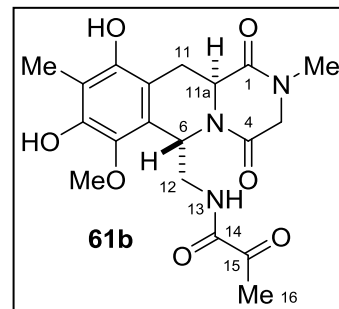
EI-MS *m/z* (%) : 419 (M⁺, 2), 320 (17), 319 (100), 291 (10), 220 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₀H₂₅N₃O₇, 419.1693. Found : 419.1689.

(6*S**,11*aS**)-8,10-Dihydroxy-7-methoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoyl-aminomethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazio[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4-dione (61b)

61b : 無色アモルファス.

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 10.95 (1H, br s, 8 or 10-OH), 10.21 (1H, br s, 8 or 10-OH), 10.00 (1H, t, *J* = 6.1 Hz, *N*-H), 6.60 (1H, dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 6-H), 5.12 (1H, dd,



J = 12.5, 4.7 Hz, 11*a*-H), 4.23 (1H, ddd, *J* = 13.7, 5.4, 4.0 Hz, 12-H), 4.20 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, 3-H), 4.10 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, 3-H), 4.07 (1H, ddd, *J* = 13.7, 10.6, 7.3 Hz, 12-H), 3.99 (1H, dd, *J* = 16.4, 4.7 Hz, 11-H α), 3.82 (3H, s, 7-OCH₃), 3.05 (1H, dd, *J* = 16.4, 12.5 Hz, 11-H β), 2.81 (3H, s, *N*-CH₃), 2.66 (3H, s, 9-CH₃), 2.43 (3H, s, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 196.6 (s, C-15), 165.0 (s, C-1), 162.2 (s, C-4), 161.9 (s, C-14), 150.1 (s, C-10), 147.6 (s, C-8), 138.0 (s, C-7), 123.1-122.1 (s, C-10*a*), 112.9 (s, C-9), 111.3 (s, C-6*a*), 59.8 (q, 7-OCH₃), 51.2 (d, C-11*a*), 50.7 (t, C-3), 48.6 (d, C-6), 40.7 (t, C-12), 32.0 (q, *N*-CH₃), 28.6 (t, C-11), 24.1 (q, C-16), 9.5 (9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3325, 2924, 2853, 1719, 1653, 1466, 1260.

EI-MS *m/z* (%) : 405 (M⁺, 4), 319 (10), 306 (16), 305 (100), 277 (12), 191 (10).

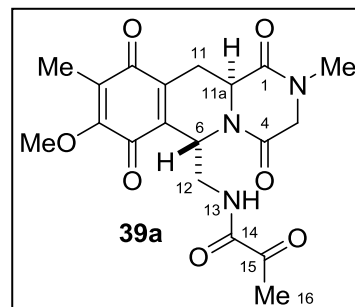
HR-EI-MS : Calcd for C₁₉H₂₃N₃O₇, 405.1536. Found : 405.1534.

(6*S**,11*aS**)-8-Methoxy-2,9-dimethyl-6-pylvoylaminomethyl-
2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinoline-1,4,7,10-
tetraone (62b)

59b (37.7 mg, 0.09 mmol)の CH₃CN (14 mL) 溶液に −18 °C にて 0 °C に冷やした CAN (123 mg, 0.225 μmol) の水 (2.1 mL) 溶液を滴下した。TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後処理を開始した。反応液に水 (40 mL) を加え反応を停止し CHCl₃ (40 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (36.4 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より **62b** (32.0 mg, 88 %) を得た。

62b : 黄色アモルファス。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (1H, br t, *J* = 5.7 Hz, *N*-H), 5.77 (1H, m, 6-H), 4.43 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 11*a*-H), 4.05 (3H, s, 8-OCH₃), 4.04 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, 3-H), 3.96 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, 3-H), 3.77 (1H, dt,



J = 14.0, 7.8 Hz, 12-H), 3.62 (1H, ddd, *J* = 14.0, 5.2, 3.4 Hz,

12-H), 3.38 (1H, ddd, *J* = 19.8, 4.4, 0.9 Hz, 11-H_α), 3.01 (3H, s, *N*-CH₃), 2.45 (1H, ddd, *J* = 19.8, 11.7, 2.4 Hz, 11-H_β), 2.42 (3H, s, 15-CH₃), 1.96 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.2 (s, C-15), 185.7 (s, C-10), 180.9 (s, C-7), 163.9 (s, C-1), 162.3 (s, C-4), 161.1 (s, C-14),

155.7 (s, C-8), 140.3 (s, C-10a), 135.7 (s, C-6a), 128.8 (s, C-9), 61.0 (q, 8-OCH₃), 51.3 (d, C-11a), 51.1 (t, C-3), 48.5 (d, C-6), 41.2 (t, C-12), 33.5 (q, *N*-CH₃), 28.3 (t, C-11), 24.4 (q, C-16), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3327, 2951, 1726, 1670, 1612, 1470, 1287, 1219, 1150.

LR-MS (FAB⁺) : 404 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₉H₂₂N₃O₇, 404.1458. Found: 404.1460.

第三章

第一節

4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-[(4-methylphenylsulfonyl)oxy] phenylmethyl bromide (68)

66 (700 mg, 2 mmol) の MeOH : CHCl₃ (1 : 1 / 30 mL) 溶液に 0 °C にて NaBH₄ (151.3 mg, 4 mmol) を加え、室温に戻し 30 分間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認したので 1 時間後に後処理を開始した。反応溶液に氷冷下、水 (80 mL) を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し Et₂O (80 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (80 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (791.3 mg, 理論値 704 mg) 得た。

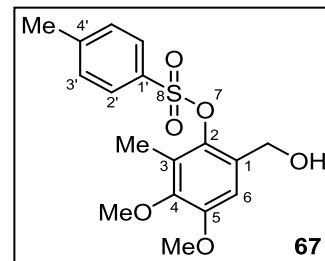
この残渣は次の反応にそのまま用いた。

上記反応で得た残渣 **67** (2 mmol) の CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液を -18 °C に冷却した。その一方で、試薬の調製を行った。つまり NBS (1.6 g, 9 mmol) の CH₂Cl₂ (8 mL) 懸濁液に、0 °C にてジメチルスルフィド (800 μL, 10.8 mmol) を滴下し、同温にて 10 分間攪拌した。こうして調製した試薬を、ピペットにて原料の溶液中に滴下した。TLC にて反応の進行を確認していくと 4 時間にて原料の消失を確認できたので後処理を開始した。反応液に 0 °C にて水 (80 mL) を加えて反応を停止させた後 CH₂Cl₂ (80 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (80 mL)、水 (80 mL)、飽和食塩水 (80 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (840.1 mg, 理論値 830.0 mg) を得た。得られた残渣をシリカゲル (30 g) のカラムクロマトにて精

製して Hexane : AcOEt (8 : 2) 溶出部より **68** (705.6 mg, 収率 85 %) を得た。

67：無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3'-H₂), 6.95 (1H, s, 6-H), 4.59 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₂OH), 3.88 (3H, s, 5-OCH₃), 3.75 (3H, s, 4-OCH₃), 2.67 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, OH), 2.41 (3H, s, 2-OCH₃), 1.88 (3H, s, 3-CH₃).



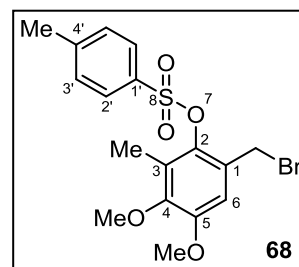
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.6 (s, C-5), 147.2 (s, C-4), 145.7 (s, C-4'), 138.8 (s, C-2), 133.0 (s, C-1'), 130.8 (s, C-1), 130.0 (d, C-3'), 128.3 (d, C-2'), 126.7 (s, C-3), 110.7 (d, C-6), 60.3 (t, $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$), 60.2 (q, 5- OCH_3), 55.8 (q, 4- OCH_3), 21.7 (q, 4'- CH_3), 10.5 (q, 3- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3564, 3474, 2974, 2938, 1593. EI-MS m/z (%): 352 (M^+ , 49), 197 (100), 169 (79), 137 (51).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{17}H_{20}O_6S$, 352.0981. Found : 352.0978.

68：無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2'-H₂), 7.39 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3'-H₂), 6.85 (1H, s, 6-H), 4.49 (2H, s, CH₂Br), 3.87 (3H, s, 5-OCH₃), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃), 2.48 (3H, s, Ts-CH₃), 2.01 (3H, s, 3-CH₃).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.4 (s, C-5), 148.1 (s, C-4), 145.6 (s, C-4'), 139.5 (s, C-2), 133.3 (s, C-1'), 130.0 (d, C-3'), 128.2 (d, C-2'), 127.7 (s, C-3), 127.4 (s, C-1), 111.6 (d, C-6), 60.3 (q, 4-OCH₃), 55.9 (q, 5-OCH₃), 29.1 (t, CH₂Br), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.9 (q, 3-CH₃).

FT-IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3026, 3013, 2939, 1597, 1174, 1069.

EI-MS m/z (%) : 416 (M^+ , 17), 414 (16), 335 (93), 261 (99), 259 (100), 180 (36).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrO}_5\text{S}$, 414.0137. Found : 414.0135.

Ethyl 2-amino-3-[4,5-dimethoxy-3-methyl-2-(4-methyl-phenylsulfonyloxy) propanoate. (69)

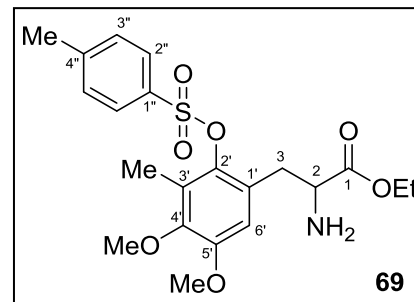
68 (83.0 mg, 0.2 mmol), Schiff base **75** (203.4 mg, 0.9 mmol), 相間移動触媒 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (68 mg, 0.2 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、氷冷下激しく攪拌しながら 細かく粉碎した KOH (33.6 mg, 0.6 mmol) を加えた。同温で 10 分攪拌後、室温に昇温した。TLC にて反応を追跡したところ 2.5 時間後に原料の消失を確認したので、3 時間後に後処理を開始した。(反応追跡の TLC 展開溶媒について；ベンゼンで展開した後、酢酸エチルで展開すること。)

反応溶液に氷冷下、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) を加えて反応を停止させた後、 CHCl_3 (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (240 mg, 理論値, 87.4 mg) をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 :

AcOEt (2 : 9) 溶出部より、**69** (79.2 mg, 収率, 91%) を得た。

69 : 淡黄色ガム状物質

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, $2''\text{-H}_2$), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, $3''\text{-H}_2$), 6.66 (1H, s, $6'\text{-H}$), 4.13 (1H, quint, $J = 7.1$ Hz, OCH), 4.12 (1H,



quint, $J = 7.1$ Hz, OCH), 3.84 (3H, s, $5'\text{-OCH}_3$), 3.76 (3H, s, $4'\text{-OCH}_3$), 3.67 (1H, dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 2-H), 3.03 (1H, dd, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 3-H), 2.78 (1H, dd, $J = 14.2, 8.3$ Hz, 3-H), 2.48 (3H, s, $4''\text{-CH}_3$), 2.01 (3H, s, $3'\text{-CH}_3$), 1.45 (2H, br s, $N\text{-H}_2$), 1.22, (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.9 (s, C-1), 151.1 (s, C-5'), 146.6 (s, C-4'), 145.3 (s, C-4''), 140.7 (s, C-2'), 133.9 (s, C-1''), 128.4 (d, C-3''), 128.2 (d, C-2''), 127.3 x 2 (s, C-3', s, C-1'), 111.4 (d, C-6'), 60.9 (t, OCH_2CH_3), 60.2 (q, $4'\text{-OCH}_3$), 55.8 (q, $5'\text{-OCH}_3$), 54.8 (d, C-2), 36.7 (t, C-3), 21.7 (q, $4''\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 11.1 (q, $3'\text{-CH}_3$).

FT-IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3022, 2940, 1730, 1489, 1192, 1175, 1965.

LR-MS (FAB $^+$): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (FAB $^+$): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$, 438.1587. Found:

438.1592.

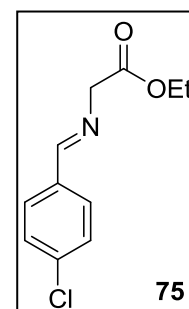
Ethyl *N*-[(4-chlorophenyl)methylen]glycinate (75)

4-クロロベンズアルデヒド (1.41 g, 10.0 mmol)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (1.40 g, 10 mmol)、無水硫酸マグネシウム (4 g) の CH_2Cl_2 (15 mL) 懸濁液に、室温にて、 Et_3N (1.39 mL, 10 mmol)

をゆっくりと加えた。14 時間後、後処理を開始した。はじめに、不溶性固体をひだ折ろ紙を用いてろ過した。ろ液を合わせ、エバポレーターにて濃縮し、水 (50 mL) を加えたのち、Et₂O (50 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.23 g) を得た。こうして得た残渣は、精製することなく次の反応に用いた。

75 : 淡黄色オイル

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (1H, t, *J* = 1.1 Hz, HCN), 7.73 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H₂), 7.40 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H₂), 4.40 (2H, d, *J* = 1.1 Hz, CH₂CO₂Et), 4.24 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).



(文献値 ²⁶⁾ O'donnell M. J., *et. al.*)

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 8.1 (1H, s), 7.5 (4H, *AB* quartet, *J* = 9.0 Hz, Δ*v* = 29 Hz), 4.25 (2H, s), 4.15 (2H, q), 1.3 (3H, t).

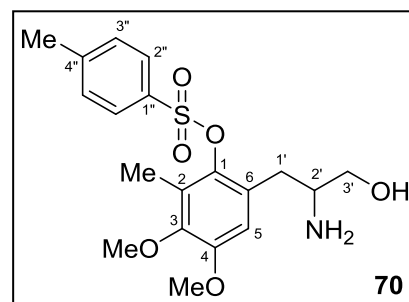
6-(2-amino-3-hydroxypropyl)-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl-4-methylbenzensulfonate (70)

LiCl (1.27 g, 5.986 mmol) を EtOH (12 mL) に室温にて注意深く溶解し、THF (8 mL) を加えた。次いで、先の LiCl (EtOH : THF / 3 : 2) 溶液に NaBH₄ (1.33 g, 29.9 mmol) を加えて懸濁液とした。原料 **69** (2.62 g, 5.99 mmol) を EtOH : THF (3 : 2 / 20 mL) を用いて先に調製した反応溶液に洗い込みながら加えた。12 時間後 TLC にて原料の消失を確認し、後処理を開始した。反応液に氷冷

下、水 (200 mL) を加えて反応を停止させた後、CHCl₃ (200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、溶媒留去。残渣 (2.14 g, 理論値 2.36 g) をシリカゲル (40 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (4 : 1) 溶出部より、**70** (1.80 g, 理論値, 2.30 g, 収率, 76%) を得た。

70 : 無色ガム状物質

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2''-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3''-H₂), 6.63 (1H, s, 5-H), 3.84 (3H, s, 4-OCH₃), 3.76 (3H, s, 3-OCH₃), 3.48 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 3'-H),



3.25 (1H, dd, *J* = 19.7, 6.8 Hz, 3'-H), 3.08 (1H, m, 2'-H), 2.70 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1'-H), 2.51 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1'-H), 2.47 (3H, s, 4''-CH₃), 2.04 (3H, br s, *N*-H and OH), 1.97 (3H, s, 2-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.2 (s, C-4), 146.3 (s, C-3), 145.4 (s, C-4''), 140.9 (s, C-1), 134.1 (s, C-1''), 129.9 (d, C-3''), 128.3 (s, C-6), 128.0 (d, C-2''), 127.1 (s, C-2), 111.4 (d, C-5), 66.0 (t, C-3'), 60.2 (q, 3-OCH₃), 55.8 (q, 4-OCH₃), 53.1 (d, C-2'), 36.1 (t, C-1'), 21.7 (q, 4''-CH₃), 11.0 (q, 2-CH₃).

FT-IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3017, 2938, 1489, 1175, 1065.

LR-MS (FAB⁺) : 396 [M+H]⁺.

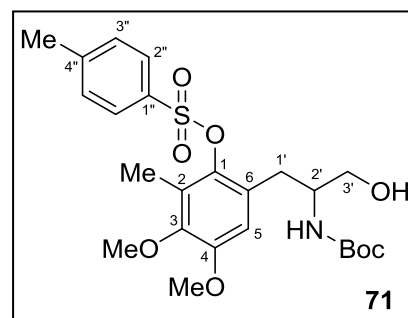
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₉H₂₆NO₆S, 396.1481. Found : 394.1479.

6-(2-(*Tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropyl)-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl-4-methylbenzenesulfonate (71)

70 (987.5 mg, 2.5 mmol) の CH₃CN (17 mL) 溶液に室温にて Boc₂O (862 μL, 3.75 mmol) を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下、5%NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl₃ (200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、て飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.18 g, 理論値 1.24 g) をシリカゲル (20 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃:MeOH (20:1) 溶出部より、71 (1.24 g, 理論値, 1.24 g, 収率 100%) を得た。

71: 無色ガム状物質

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2''-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3''-H₂), 6.71 (1H, s, 5-H), 5.00 (1H, br d, *J* = 6.8 Hz, *N*-H), 3.87 (1H, br s, 2'-H), 3.84 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.75



(3H, s, 3'-OCH₃), 3.57 (1H, br dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 3'-H), 3.50 (1H, br dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 3'-H), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1'-H), 2.79 (1H, br dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1'-H), 2.64 (1H, br s, OH), 2.48 (3H, s, 4''-CH₃), 1.91 (3H, s, 2-CH₃), 1.39 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 156.1 (s, NHCO), 151.3 (s, C-4), 146.3 (s, C-3), 145.5 (s, C-4''), 140.7 (s, C-1), 133.7 (s, C-1''), 129.9 (d, C-3''), 128.1 (d, C-2''), 127.7 (s, C-6), 126.8 (s, C-2), 111.0 (d, C-5), 79.4 (s, CO₂C(CH₃)₃), 64.3 (t, C-3'), 60.2 (q,

3-OCH₃), 55.8 (q, 4-OCH₃), 52.9 (d, C-2), 32.0 (t, C-1'), 28.3 (q, CO₂C(CH₃)₃), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.9 (q, 2-CH₃).

FT-IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3437, 3015, 2980, 2938, 1701, 1489, 1173.

EI-MS *m/z* (%) : 495 (M⁺, 15), 439 (10), 284 (16), 223 (17), 181 (100). HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₃₃NO₈S. 495.1927. Found : 495.1925.

Ethyl-*N*-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)phenylpropyl)]-*N*-(2-nitrophenylsulfonyl)glycinate (72)

71 (3.97 g, 8 mmol), Ns-Gly-OEt (2.88 g, 10 mmol), PPh₃ (2.62 g, 10 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、氷冷下 DEAD (40%トルエン溶液, 4.19 mL, 10.4 mmol) を加えた。TLC にて反応を追跡し、2.5 時間後に原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下水 (400 mL) を入れて反応を停止した後 CHCl₃ (400 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (400 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (13.99 g, 理論値, 6.13 g) をシリカゲル (300 g)

のカラムクロマトにて精製して

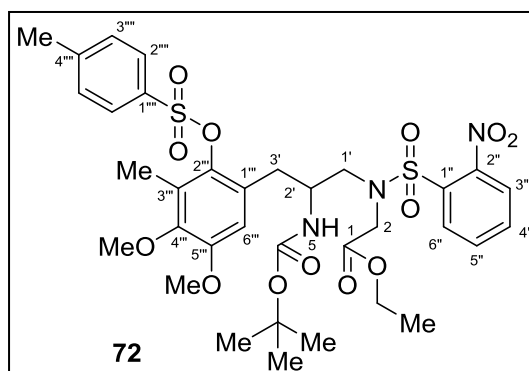
CH₂Cl₂ : AcOEt (9 : 1) 溶出部よ

り、72 (5.64 g, 収率, 92%) を得た。

72 : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8.01 (1H, dd, *J* = 7.4 , 2.0 Hz, 3''-H), 7.84 (2H, d, *J* = 8.3 Hz,



2'''-H₂), 7.69 (1H, td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 5''-H), 7.66 (1H, td, 7.4, 2.0 Hz, 4''-H), 7.60 (1H, dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 6''-H), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'''-H₂), 6.69 (1H, s, 6'''-H), 4.69 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz, *N*-H), 4.35 (1H, d, $J = 19.0$, 2-H), 4.17 (1H, d, $J = 19.0$ Hz, 2-H), 4.09 (1H, m, 2'-H), 4.06 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, OCH₂CH₃), 3.84 (3H, s, 5'''-OCH₃), 3.58 (3H, s, 4'''-OCH₃), 3.55 (1H, dd, $J = 14.7, 10.0$ Hz, 1'-H), 3.34 (1H, dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz, 1'-H), 2.79 (1H, dd, $J = 14.6, 4.9$ Hz, 3'-H), 2.69 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz, 3-H), 2.48 (3H, s-4'''-CH₃), 1.95 (3H, s, 3'''-CH₃), 1.33 (9H, s, OC(CH₃)₃), 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.6 (s, C-1), 155.7 (s, NHCO), 151.2 (s, C-5'''), 147.9 (s, C-2''), 146.3 (s, C-4'''), 145.6 (s, C-4'''), 140.5 (s, C-2'''), 133.6 (s, C-1'''), 133.5 (d, C-5''), 133.3 (s, C-1''), 131.7 (d, C-4''), 130.9 (d, C-3''), 130.0 (d, C-3'''), 128.2 (d, C-2'''), 127.1 (s, C-1'''), 127.0 (s, C-3'''), 124.1 (d, C-6''), 110.7 (d, C-6'''), 79.4 (s, OC(CH₃)₃), 61.3 (t, OCH₂CH₃), 60.2 (q, 4'''-OCH₃), 55.8 (q, 5'''-OCH₃), 51.6 (t, C-1'), 48.4 (d, C-2'), 48.0 (t, C-2), 33.0 (t, C-3'), 28.2 (q, OC(CH₃)₃), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 14.0 (q, OCH₂CH₃), 11.0 (q, 3'''-CH₃).

FT-IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 1744, 1705, 1547, 1369, 1173. LR-MS

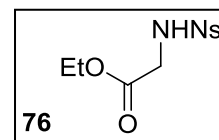
(FAB⁺) : 766 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺): Calcd for C₃₄H₄₄N₃O₁₃S₂, 766.2316. Found : 766.2315.

Ns-Gly-OEt (76) : Ethyl 2-(2-nitrophenylsulfonamido)acetate

グリシンエチルエステル塩酸塩 (3.475 g, 25 mmol)及び 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (6.095 g, 27.5 mmol)の CHCl₃ (40 mL)溶液に氷冷下、Et₃N (7.84 mL, 56.25 mmol) を 5 分かけて加え、室温に戻し 30 分後反応を停止させた。5%クエン酸水溶液 (400 mL) を反応液に加えたのち Et₂O (400 mL x 3)抽出、有機層を合わせ、5%クエン酸水溶液 (400 mL x 2)、水 (400 mL x 2) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (9.31 g, 理論値, 7.2 g) を Et₂O にて結晶化し一番晶 (5.75 g, 収率 80%)、母液 (1.21 g)を得た。この母液を Et₂O にて再度結晶化し (293.5 mg, 収率 4%)を得た。以上より、**76** (6.04 g, 収率 84%) 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.13-8.07 (1H, m), 7.97 (1H, m), 7.79-7.71 (1H, m), 6.05 (1H, br t, *J* = 5.7 Hz, *N*-H), 4.06 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.00 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, CH₂CO₂Et), 1.16 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

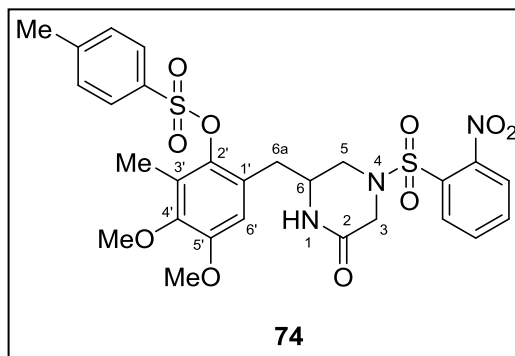


(文献値 ²⁷⁾ Magoulas G. E., *et. al.*)

8.10-8.01 (1H, m), 7.95-7.90 (1H, m), 7.75-7.72 (2H, m), 6.04 (1H, t), 4.06 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.00 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.15 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

6-[4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-phenylmethyl]-4-(2-nitrophenylsulfoxy)piperazin-2-one (74)

72 (5.36 g, 7 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液に、室温にて TFA (50 mL) を加えた。10 分後の TLC にて原料の消失と新たに生成した 1 スポットを確認したので後処理を



開始した。反応液に氷冷下、水 (50 mL) を加えたのち、28%NH₃ 水溶液 (200 mL) を少しずつ加え TFA を中和した。12 時間攪拌後、CHCl₃ (200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (4.99 g, 理論値, 4.34 g) を Hexane-AcOEt にて結晶化し 1 番晶 (3.03 g, 収率 70%), 母液 (1.52 g) を得た。母液を再度 Hexane-AcOEt にて結晶化し 2 番晶 (428.9 mg, 収率 10%), 母液 (901.0 mg) を得た。この母液から Hexane-AcOEt に対し不溶性固体結晶 (221.6 mg) をろ別して、母液 (610 mg) を得た。この母液 (610 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **74** (276.2 mg) を得たのち、Hexane-AcOEt にて結晶化し、3 番晶 (166.8 mg, 収率 3.8%), 母液 (107.4 mg) を得た。母液を再度 Hexane-AcOEt にて結晶化し 4 番晶 (37.5 mg, 収率 0.86%), 母液 (24.9 mg) を得た。以上をまとめると **74** (3.665 g, 収率, 85%) を全て結晶として得た。

74 : 無色針状晶 mp 142.5 - 143 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ns-3-H), 7.88 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ts-2-H₂), 7.77 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ns-5-H), 7.74 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ns4-H), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ns-6-H), 7.43 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ts-3-H₂),

6.75 (1H, s, 6-H), 5.98 (1H, br s, *N*-H), 4.03 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.88 (3H, s, 5'-CH₃), 3.83 (1H, m, 6-H), 3.80 (3H, s, 4'-CH₃), 3.79 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 3-H), 3.50 (1H, dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 5-H), 3.43 (1H, dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 5-H), 2.88 (1H, dd, $J = 18.7, 6.9$ Hz, 6a-H), 2.83 (1H, dd, $J = 18.7, 6.6$ Hz, 6a-H), 2.51 (3H, s, Ts-CH₃), 2.20 (3H, s, 3'-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.8 (s, C-2), 151.6 (s, C-5"), 148.4 (s, C-2'), 147.0 (s, C-4"), 145.9 (s, C-4'''), 140.9 (s, C-2"), 134.4 (d, C-5'), 133.9 (s, C-1'''), 131.9 (d, C-4'), 131.3 (d, C-3'), 130.4 (s, C-1'), 130.1 (d, C-3'''), 127.9 (d, C-2'''), 127.6 (s, C-3"), 125.3 (s, C-1"), 124.4 (d, C-6'), 111.8 (d, C-6"), 60.3 (q, 4'''-CH₃), 60.0 (q, 5'''-CH₃), 51.8 (d, C-6), 48.0 (t, C-3), 46.1 (t, C-5), 35.5 (t, C-8), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 11.1 (q, 3''-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3192, 2932, 1736, 1684, 1547, 1175, 1065.

EI-MS m/z (%) : 619 (M⁺, 7), 464 (7), 271 (5), 181 (100).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₁₀S₂, 619.1294. Found : 619.1293.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₁₀S : C, 52.33; H, 4.72; N, 6.78.

Found : C, 52.47; H, 4.98; N, 6.53.

((6*S**,11a*S**)-7,8-Dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)-sulfonyl)-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl benzoate (77)

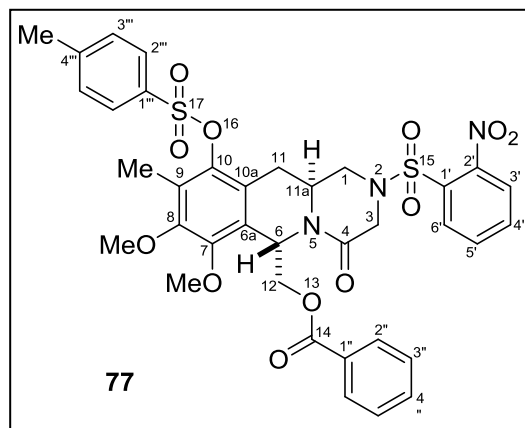
74 (0.31 g, 0.5 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液に室温にて TMSCl

(80 μ L, 0.65 mmol) を加え、続いて Et_3N (91 μ L, 0.65 mmol) を加えた。同温にて 1 時間攪拌後、アセタール (0.413 g, 0.6 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 mL) を用いて反応容器に加えた。TMSOTf (452 μ L, 2.5 mmol) を加えた。TMSOTf を加えてから 1.5 時間後、TLC 原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を加え反応を停止させ CHCl_3 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (0.43 g) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (7 : 3) 溶出部より **77** (0.369 g, 収率 96%) を得た。

77 : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7.95 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 3'-H), 7.93 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, 2''-H₂), 7.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'''-H₂), 7.71 (1H, td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 5'-H), 7.68 (1H, td, $J = 7.3,$



1.5 Hz, 4'-H), 7.60 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 6'-H), 7.53 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, 4'-H), 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'''-H₂), 7.40 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, 3''-H₂), 6.19 (1H, dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz, 6-H), 4.74 (1H, dd, $J = 11.7, 9.5$ Hz, 12-H), 4.51 (1H, dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 12-H), 4.14 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.98 (1H, m, 11a-H), 3.97 (3H, s, 7-OCH₃), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.68 (1H, br d, $J = 13.7$ Hz, 1-H), 3.58 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.46 (1H, dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz,

1-H), 2.78 (1H, dd, $J = 16.6, 11.2$ Hz, 11-H), 2.70 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.12 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.4 (s, C-14), 162.9 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 148.3 (s, C-2'), 145.9 (s, C-4'''), 142.5 (s, C-10), 134.3 (d, C-4'), 133.6 (s, C-1'''), 133.1 (d, C-4''), 131.9 (d, C-5'), 131.1 (d, C-3'), 130.5 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3'''), 129.6 (s, C-1''), 129.6 (d, C-2''), 128.4 (d, C-3''), 128.0 (d, C-2'''), 127.8 (s, C-9), 124.4 (d, C-6'), 124.2 (s, C-10a), 122.9 (s, C-6a), 63.6 (t, C-12), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 48.9 (d, C-6), 48.7 (t, C-3), 47.8 (d, C-11a), 46.8 (t, C-1), 28.4 (t, C-11), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 11.1 (9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2943, 1720, 1664, 1545, 1371, 1271, 1177.

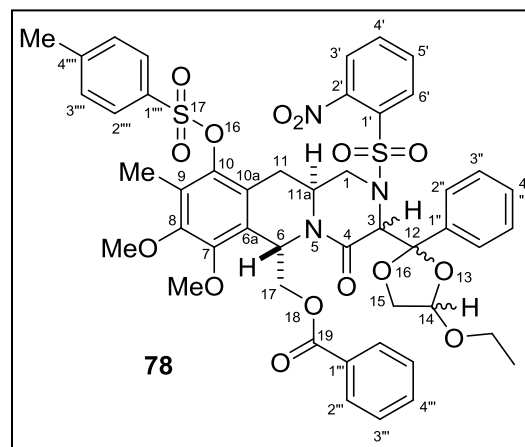
EI-MS m/z (%) : 765 (M⁺, 0.5) 630 (100), 476 (15), 443 (15).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₆H₃₅N₃O₂S₂, 765.1662. Found : 765.1659.

((6*S**,11a*S**)-3-(4-Ethoxy-2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl benzoate (78)

78 : 無色プリズム晶 mp 225 - 225.5 °C (from AcOEt-Hexane)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :



8.21 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 3'-H), 8.16 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 2'''-H₂), 7.90 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'''-H), 7.65-7.76 (3H, m, 4', 5', 6'-H), 7.59 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 4'''-H), 7.50 (2H, t, $J = 2'''$ -H), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'''-H₂), 7.13 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, 4''-H), 7.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, 3''-H₂), 6.83 (2H, d, $J = 2''$ -H₂), 6.22 (1H, dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 6-H), 4.96 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, 17-H), 4.86 (1H, s, 3-H), 4.58 (1H, br t, $J = 3.4$ Hz, 14-H), 4.39 (1H, dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 17-H), 4.08 (1H, dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 1-H), 3.99 (1H, br dt, $J = 12.2, 3.4$ Hz, 11a-H), 3.95 (1H, dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 15-H), 3.89 (3H, s, 7-OCH₃), 3.85 (1H, br d, $J = 14.1$ Hz, 1-H), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.09 (1H, dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 15-H), 2.86 (1H, dd, $J = 17.0, 12.2$ Hz, 11-H), 2.85 (1H, quin, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 2.73 (1H, quin, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 2.51 (1H, dd, $J = 17.0, 3.4$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.12 (3H, s, 9-CH₃), 0.59 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.3 (s, C-19), 161.1 (s, C-4), 149.9 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 147.5 (s, C-2'), 145.6 (s, C-4'''), 142.5 (s, C-10), 140.7 (s, C-1''), 135.6 (s, C-1'), 133.7 (s, C-1'''), 133.1 (d, C-4''), 133.1 (d, C-3' or 4' or 5' or 6'), 132.1 (d, C-3' or 4' or 5' or 6'), 131.7 (d, C-3' or 4' or 5' or 6'), 130.2 (s, C-1''), 130.0 (d, C-3'''), 130.0 (d, C-2'''), 128.2 (d, C-3'''), 128.1 (d, C-2''), 127.7 (d, C-4''), 127.6 (s, C-9), 127.3 (d, C-3''), 125.7 (d, C-2''), 125.0 (s, C-10a), 124.1 (d, C-3' or 4' or 5' or 6'), 123.4 (s, C-6a), 111.1 (s, C-12), 101.1 (d, C-14), 70.4 (t, C-15), 64.0 (d,

C-3), 62.9 (t, OCH₂CH₃), 62.7 (t, C-17), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 48.6 (d, C-6), 48.1 (d, C-11a), 44.5 (t, C-1), 28.6 (t, C-11), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 14.3 (q, OCH₂CH₃), 11.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2974, 1726, 1654, 1547, 1452, 1377, 1342, 1271, 1177, 1117, 1051, 1011.

LR-MS (FAB⁺) : 958 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺): Calcd for C₄₇H₄₈N₃O₁₅S₂, 958.2527. Found : 958.2518.

Anal. Calcd for C₄₇H₄₇N₃O₁₅S₂ : C, 58.92; H, 4.94; N, 4.39.

Found : C, 58.93; H, 5.17; N, 4.16.

((6*S**,11a*S**)-7,8-Dimethoxy-9-methyl-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methylbenzoate (80)

77 (4.37 g, 5.7 mmol) の DMF (200 mL) 溶液に、室温にて K₂CO₃ (6.3 g, 45.6 mmol) を加え、懸濁液としたのちにチオフェノール (2.33 mL, 22.8 mmol) を加えた。30 分後の TLC にて原料の消失を確認し、1 時間後後処理を開始した。反応液に水 (200 mL) を加えて反応を停止させた後、エーテル (500 mL x 3) 抽出、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (6.81 g, 理論値 3.31 g) をシリカゲル (70 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : MeOH (10 : 1) 溶出部より **80** (3.02 g, 収率 91%) を得た。

80 : 無色プリズム晶 mp 141 - 142 °C (from Et₂O)

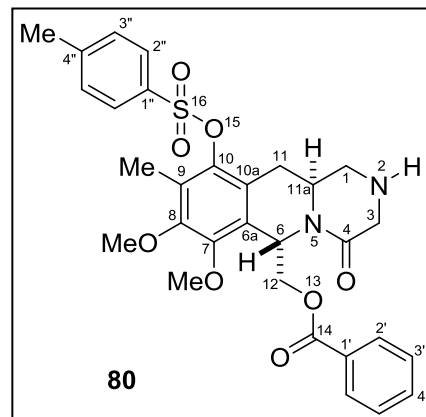
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, 2'-H₂), 7.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2''-H₂), 7.55 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 4'-H), 7.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, 3'-H₂), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3''-H₂), 6.28 (1H, dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 6-H), 4.78 (1H, dd, $J = 11.3, 9.4$ Hz, 12-H), 4.51 (1H, dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 12-H), 3.97 (3H, s, 7-OCH₃), 3.85 (1H, m, 11a-H), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.44 (1H, d, $J = 17.6$, 3-H), 3.29 (1H, d, 17.6 Hz, 3-H), 3.21 (1H, dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1-H), 2.83 (1H, dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1-H), 2.77 (1H, dd, $J = 16.7, 4.7$ Hz, 11-H), 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 11.7$ Hz, 11-H), 2.94 (3H, s, 4''-CH₃), 1.94 (3H, s, 9-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (s, C-4), 166.6 (s, C-14), 149.8 (s, C-8), 148.5 (s, C-7), 145.5 (s, C-4''), 142.5 (s, C-10), 134.0 (s, C-1''), 133.1 (d, C-4'), 129.9 (d, C-3'), 129.8 (s, C-1'), 129.7 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3''), 128.2 (d, C-2''), 127.0 (s, C-9), 124.8 (s, C-10a), 123.8 (s, C-6a), 63.7 (t, C-12), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 50.6 (t, C-3), 47.7 x 2 (t, d, C-1, C-6), 47.6 (d, C-11a), 29.1 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2945, 1721, 1653, 1271, 1177.

EI-MS m/z (%) : 580 (M⁺, 5), 445 (100), 417 (51), 220(19).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₀H₃₂N₂O₈S, 580.1879. Found : 580.1877.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₂N₂O₈S : C, 62.05; H, 5.55; N, 4.82. Found : C, 61.90; H, 5.64; N, 4.71.



80 の単結晶 X 線結晶構造解析

項目	データ他
Formula	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₈ S
Crystal system	monoclinic
<i>a</i> (Å)	19.0539 (4)
<i>b</i> (Å)	10.9907 (2)
<i>c</i> (Å)	28.3224 (5)
β	99.406 (2)°
Cell Volume (Å ³)	5851.4 (2)
Z	8
<i>d</i> calcd. (g cm ⁻³)	1.318
Space group	C2/c
Radiation	CuKα (λ = 1.54187 Å)
2θ range	2θ < 136.5°
Observed reflines	31890
<i>R</i> value	<i>R</i> = 0.049, <i>R</i> _w = 0.113, and <i>R</i> ₁ = 0.041 for <i>I</i> > 2.0σ(<i>I</i>)

(6*S**,11*aS**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate
(81b)

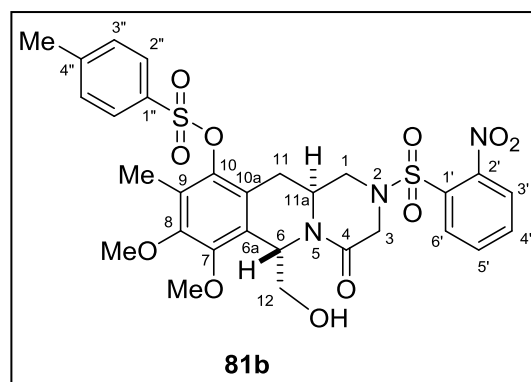
77 (306.4 mg, 0.4 mmol) の MeOH (25 mL) 溶液に、室温にて 2*N* NaOH / MeOH (0.6 mL, 1.2 mmol) を加えた。TLC にて反応を追跡し 1 時間後原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液をエバポレーターにて濃縮し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を加え

て反応を停止した。次に CHCl_3 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (309 mg, 理論値, 264.8 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH (15 : 1) 溶出部より **81b** (260.9 mg, 収率, 99%) を得た。

81b : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8.02 (1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 3'-H₂), 7.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2''-H₂), 7.77 (1H, td, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 4' or 5'-H), 7.74 (1H, td, $J =$



7.3, 2.4 Hz, 4' or 5'-H), 7.67 (1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 6'-H), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3''-H₂), 5.86 (1H, dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 6-H), 4.16 (1H, dd, $J = 16.6, 1.0$ Hz, 3-H), 4.02 (1H, dd, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 12-H), 3.91 (1H, m, 11a-H), 3.91 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz, 12-H), 3.65 (1H, dd, $J = 13.7, 1.5$ Hz, 1-H), 3.57 (1H, dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1-H), 2.75 (1H, dd, $J = 16.6, 11.2$ Hz, 11-H), 2.66 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4''-CH₃), 2.12 (3H, s, 9-CH₃), 2.07 (1H, br s, OH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 148.4 (s, C-2'), 145.9 (s, C-4''), 142.5 (s, C-10), 134.4 (d, C-4' or 5'), 133.6 (s, C-1''), 131.9 (d, C-4' or 5'), 131.3 (d, C-3'), 130.3 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3''),

128.0 (d, C-2"), 127.4 (s, C-9), 124.5 (d, C-6'), 123.9 (s, C-6 and C-10a), 63.8 (t, C-12), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 51.5 (d, C-6), 48.8 (t, C-3), 47.8 (d, C-11a), 47.0 (t, C-1), 28.6 (t, C-11), 21.7 (q, 4"-CH₃), 11.1 (q, C-9). FT-IR (KBr) cm⁻¹ : pending, 3422, 2936, 2361, 1653, 1545, 1466, 1412, 1368, 1252, 1192, 1177, 1055, 1036. LR-MS(FAB⁺) : 662 [M+H]⁺. HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₉H₃₂N₃O₁₁S₂, 662.1478. Found : 662.1485.

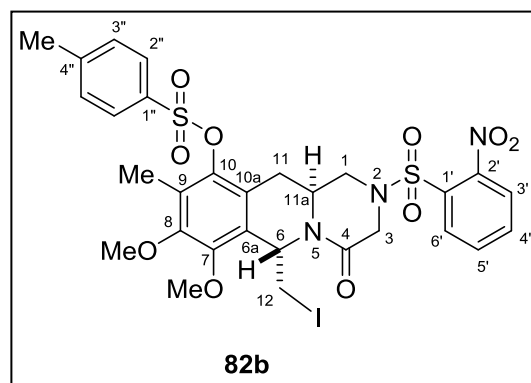
(6*S**,11a*S**)-6-(Iodomethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitro-phenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino-[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (82b)

81b (198.6 mg, 0.3 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に 0 °C にて Methyl triphenoxy phosphonium iodide (271.3 mg, 0.6 mmol) を加えた。1 時間 0 °C にて攪拌したのち室温に戻した。30 分攪拌後の TLC で原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に 0 °C にて AcOEt (50 mL) を加え希釈し、次いで水 (50 mL) を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し AcOEt (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (360.0 mg, 理論値, 231.6 mg) をシリカゲル (9 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (7 : 3) ~ (1 : 1) 溶出部より **82b** (208.8 mg) を得た。得られたフラクションを AcOEt-Hexane にて結晶化し **82b** (199.5 mg, 収率, 86%, 母液, 6.6 mg) を得た。

82b : 淡黄色プリズム晶 mp 159 - 159.5 °C (from AcOEt-Hexane)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8.02 (1H, dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 3'-H), 7.88 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2''-H₂), 7.78 (1H, td, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 4' or 5'-H), 7.74 (1H, td, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 4' or 5'-H), 7.66 (1H,



dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 6'-H), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3''-H₂), 5.96 (1H, dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 6-H), 4.22 (1H, dd, $J = 16.6, 1.5$ Hz, 3-H), 3.94 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.74-3.80 (2H, m, 1-H, and 12-H), 3.73 (1H, m, 11a-H), 3.54 (1H, dd, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 1-H), 3.28 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, 12-H), 2.74 (1H, dd, $J = 16.6, 11.5$ Hz, 11-H), 2.64 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4''-CH₃), 2.13 (3H, s, 9-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.5 (s, C-4), 150.1 (s, C-8), 148.5 (s, C-2'), 148.4 (s, C-7), 145.9 (s, C-4''), 142.5 (s, C-10), 134.4 (d, C-4' or 5'), 133.6 (s, C-1''), 132.0 (d, C-4' or 5'), 131.4 (d, C-3'), 130.5 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3''), 128.1 (s, C-9), 128.0 (d, C-2''), 125.7 (s, C-6a), 124.5 (d, C-6'), 123.2 (s, C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 48.7 (d, C-6), 48.6 (t, C-3), 47.0 (d, C-11a), 46.9 (t, C-1), 28.3 (t, C-11), 21.8 (q, 4''-CH₃), 11.2 (q, 9-CH₃), 6.3 (t, C-12).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2941, 1661, 1541, 1456, 1360, 1304, 1248, 1175, 1040, 772.

EI-MS m/z (%) : 771 (M^+ , 1), 630 (100), 616 (13), 489 (17), 443

(54), 302 (25).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{29}H_{30}IN_3O_{10}S_2$, 771.0417. Found :
771.0415.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}N_2O_5 \cdot 1/3AcOEt$: C, 45.49; H, 4.11; N, 5.25.
Found : C, 45.26; H, 4.06; N, 5.02.

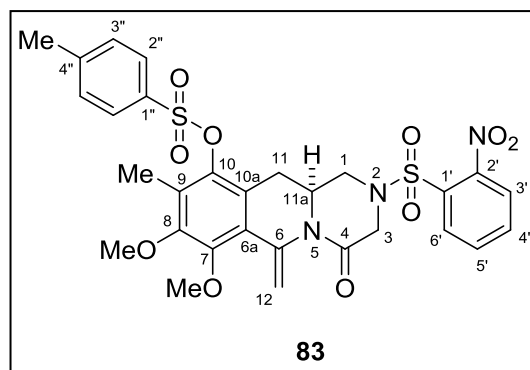
7,8-Dimethoxy-9-methyl-6-methylene-2-((2-nitrophenyl)-
sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]iso-
quinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (83)

82b (154.0 mg, 0.2 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に DBU (60 μ L, 0.4 mmol) を加えて反応を開始した。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に水 (200 mL) を加えて反応を停止させ、AcOEt : Hexane (3 : 2 / 200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、溶媒留去。残渣 (159.0 mg, 理論値, 128.6 mg) を AcOEt-Hexane にて結晶化し、一番晶 (100.3 mg, 母液, 29.9 mg) を得た。母液を再度 AcOEt-Hexane にて結晶化し、二番晶 (19.2 mg, 母液, 15.5 mg) を得た。

以上より **83** を結晶にて (119.5 mg, 収率, 93%) で得た。

83 : 無色プリズム晶 mp 182 - 183 °C (from AcOEt-Hexane)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :
8.40 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz,
3'-H), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz,
2''-H₂), 7.77 (1H, td, $J = 7.3, 1.9$
Hz, 4' or 5'-H), 7.74 (1H, td, $J =$



7.3, 1.9 Hz, 4' or 5'-H), 7.68 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 6'-H), 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3''-H₂), 6.29 (1H, s, 12-H), 5.76 (1H, s, 12-H), 4.15 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.93 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.83 (3H, s, 7-OCH₃), 3.82 (3H, s, 8-OCH₃), 3.72 (1H, m, 11a-H), 3.67 (1H, dd, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 1-H), 3.53 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1-H), 2.85 (1H, dd, $J = 16.2, 3.4$ Hz, 11-H), 2.71 (1H, dd, $J = 16.2, 11.2$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4''-CH₃), 2.08 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 162.3 (s, C-4), 151.5 (s, C-8), 149.9 (s, C-7), 148.4 (s, C-2'), 146.0 (s, C-4''), 141.6 (s, C-10), 134.3 (d, C-4' or 5'), 133.4 (s, C-1''), 131.9 (d, C-4' or 5'), 131.4 (d, C-3'), 130.5 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3''), 128.1 (d, C-2''), 128.0 (s, C-9), 124.5 (d, C-6'), 124.4 (s, C-6a), 124.3 (s, C-10a), 115.1 (t, C-12), 60.5 (q, 8-OCH₃), 60.2 (q, 7-OCH₃), 53.7 (d, C-11a), 48.7 (t, C-3), 47.3 (t, C-1), 28.7 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 11.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 1680, 1541, 1412, 1358, 1192, 1175, 1070,

EI-MS m/z (%) : 643 (M⁺, 43), 626 (22), 488 (87), 473 (100), 430 (44), 301 (60), 205 (54).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₂₉N₃O₁₀S₂, 643.1294. Found : 643.1288.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₅·1/4H₂O : C, 53.61; H, 4.60; N, 6.47. Found : C, 53.74; H, 4.70; N, 6.18.

(6*R**,11a*S**)-6-(Bromomethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-

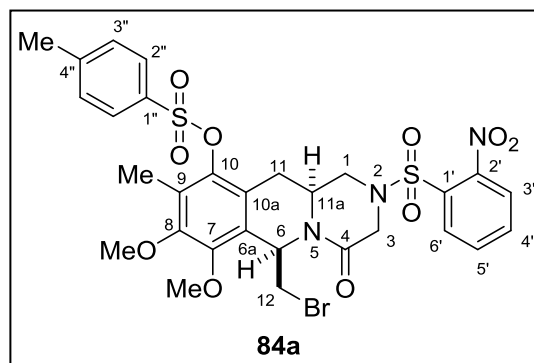
nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-
pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate
(84a)

83 (1.608 g, 2.5 mmol) の THF (125 mL) 溶液に 0 °C にて trimethylphenylammonium tribromide (PhNMe $\cdot$ Br $_3$, 9.398 g, 25 mmol) を加えた。10 分攪拌後、TFA (1.86 mL, 25 mmol), NaBH $_3$ CN (25 mL, 25 mmol) を順にゆっくりと加えた。30 分後の TLC にて原料の消失および、目的物の生成を確認したので後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO $_3$ 水溶液 (200 mL) を加えて反応を停止し、CHCl $_3$ (200 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、て飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (3.21 g, 理論値 1.81 g) をシリカゲル (60 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt : EtOH (10 : 1 : 0.5) 溶出部より、**84a** (1.683 g, 収率 93 %) を得た。

84a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ :

8.05 (1H, dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 3'-H), 7.82 (2H, d, J = 8.2 Hz, 2''-H $_2$), 7.78 (1H, td, J = 7.0, 2.4 Hz, 4' or 5'-H), 7.75 (1H, td, J =



7.0, 2.4 Hz, 4' or 5'-H), 7.69 (1H, dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 6'-H), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz, 3''-H $_2$), 5.73 (1H, t, J = 2.9 Hz, 6-H), 4.24 (1H, d, J = 16.6 Hz, 3-H), 4.23 (1H, dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 12-H), 3.93 (1H, br d, J = 12.7 Hz, 1-H), 3.91 (3H, s, 7-OCH $_3$), 3.87 (1H, d, J = 16.6 Hz, 3-H), 3.77 (3H, s, 8-OCH $_3$), 3.59 (1H, dd, J = 10.7, 2.9

Hz, 12-H), 3.74 (1H, ddt, $J = 12.2, 10.7, .3.2$ Hz, 11a-H), 3.05 (1H, dd, $J = 12.7, 10.7$ Hz, 1-H), 2.74 (1H, dd, $J = 15.4, 3.2$ Hz, 11-H), 2.60 (1H, dd, $J = 15.4, 12.2$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4"-CH₃), 2.06 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.6 (s, C-4), 150.2 (s, C-8), 148.2 (s, C-2'), 148.1 (s, C-7), 146.0 (s, C-4"), 140.9 (s, C-10), 134.3 (s, C-4' or 5'), 133.3 (s, C-1"), 132.0 (s, C-4' or 5'), 131.6 (d, C-3'), 130.7 (s, C-1'), 130.1 (d, C-3"), 128.4 (d, C-2'), 128.0 (s, C-9), 125.3 (s, C-6a), 124.7 (s, C-10a), 124.5 (d, C-6'), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 53.0 (d, C-11a), 51.0 (d, C-6), 48.5 (t, C-1), 48.1 (t, C-3), 37.4 (t, C-12), 27.4 (t, C-11), 21.7 (q, 4"-CH₃), 10.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2930, 1661, 1545, 1466, 1416, 1373, 1358, 1192, 1177.

LR-MS (FAB⁺) : 724 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₉H₃₀BrN₃O₁₀S₂, 723.0634. Found : 723.0638.

(6*R**,11a*S**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate
(81a)

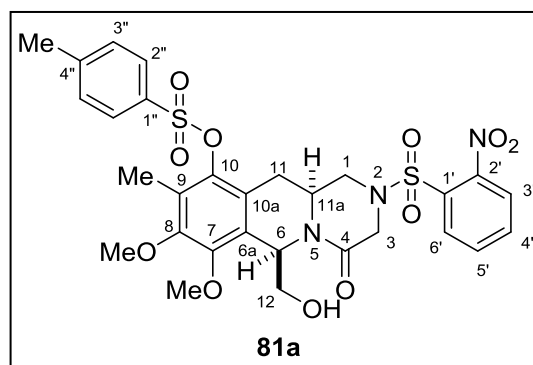
84a (2.896 g, 4 mmol) の Acetone : H₂O (120 mL : 40 mL 合計 160mL) 溶液に、室温にて硝酸銀 (3.397 g, 20 mmol) を加え、外

浴 60 °C に昇温して攪拌を続けた。4 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため反応を停止させた。ひだ折りろ紙を用いて無機物を除いたのちに、ろ液を合わせ、水 (300 mL) と CH₂Cl₂ (300 mL) を加えて分液操作を行った。CH₂Cl₂ (300 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.890 g, 理論値 2.644 g) をシリカゲル (60 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より、**81a** (2.442 g, 収率 92 %) を得た。

81a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8.04 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 3''-H), 7.84 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2''-H₂), 7.78 (1H, td, *J* = 7.0, 2.4



Hz, 4' or 5'-H), 7.74 (1H, td, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 4' or 5'-H), 7.69 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 6'-H), 7.43 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 3''-H₂), 5.73 (1H, dd, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 6-H), 4.26 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.0 Hz, 3-H), 3.95 (1H, br dd, *J* = 12.7, 2.6 Hz, 1-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.89 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.82 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 12-H), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 12-H), 3.47 (1H, ddt, *J* = 12.7, 10.2, 2.6 Hz, 11a-H), 3.07 (1H, dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1-H), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.2, 2.6 Hz, 11-H), 2.51 (3H, s, 4''-CH₃), 2.38 (1H, dd, *J* = 15.2, 12.2 Hz, 11-H), 2.05 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.7 (s, C-4), 150.5 (s, C-8),

148.3 (s, C-7), 148.2 (s, C-2'), 146.2 (s, C-4''), 140.7 (s, C-10),
134.3 (d, C-4' or 5'), 133.3 (d, C-1''), 131.9 (d, C-4' or 5'), 131.5 (d,
C-3'), 130.6 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3''), 128.2 (d, C-2''), 127.6 (s,
C-9), 125.0 (s, C-6a), 124.8 (s, C-10a), 124.5 (d, C-6'), 67.5 (t,
C-12), 60.7 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 54.0 (d, C-11a), 52.6
(d, C-6), 48.5 (t, C-1), 47.9 (t, C-3), 27.4 (t, C-11), 21.7 (q,
4''-CH₃), 10.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3422, 2934, 1653, 1545, 1466, 1418, 1372,
1364, 1177, 1051.

EI-MS *m/z* (%) : 661 (M⁺, 0.2), 630 (100), 476 (28), 443 (20), 289
(8), 220 (11)

HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₃₁N₃O₁₁S₂. 661.1400. Found :
661.1395.

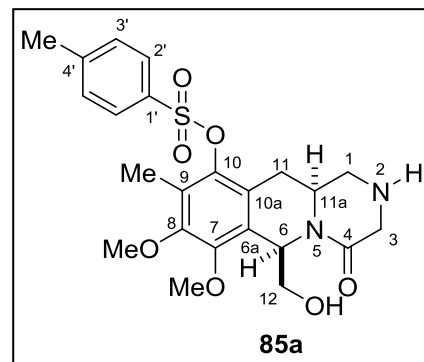
(6*R**,11a*S**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-
1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl-
4-methylbenzenesulfonate (85a)

81a (2.446 g, 3.7 mmol) の DMF (170 mL) 溶液に、室温にて
K₂CO₃ (4.09 g, 29.6 mmol) を加えた。続いてチオフェノール
(1.51 mL, 14.8 mmol) を加え、同温度にて攪拌を続けた。1 時間後
の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液
に水 (500 mL) を加え反応を停止させた後、CHCl₃ (500 mL x 3)
抽出、有機層合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。
残渣 (3.65 g, 理論値, 190.4 mg) をシリカゲル (75 g) のカラムク

ロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **85a** (1.540 g, 収率 88%) を得た。

85a : 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'-H₂), 5.77 (1H, dd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 6-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.78



(1H, dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.75 (1H, br d, $J = 18.0$ Hz, 3-H), 3.66 (1H, br d, $J = 18.0$ Hz, 3-H), 3.58 (1H, dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 12-H), 3.32 (1H, br t, $J = 11.5$ Hz, 11a-H), 3.17 (1H, br t, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 2.88 (1H, dd, $J = 15.3, 2.4$ Hz, 11-H), 2.86 (1H, br d, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), 2.30 (1H, dd, $J = 15.3, 11.5$ Hz, 11-H), 1.99 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.1 (s, C-4), 150.3 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 145.8 (s, C-4'), 140.6 (s, C-10), 133.3 (s, C-1'), 130.0 (d, C-3'), 128.3 (d, C-2'), 126.8 (s, C-9), 125.9 (s, C-6a), 125.8 (s, C-10a), 68.7 (t, C-12), 60.7 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 55.6 (d, C-11a), 52.7 (d, C-6), 49.6 (t, C-3), 48.8 (t, C-1), 28.0 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 2940, 1634, 1458, 1414, 1371, 1360, 1337, 1192, 1177, 1051.

LR-MS (FAB⁺) : 477 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, 477.1695, Found : 477.1691.

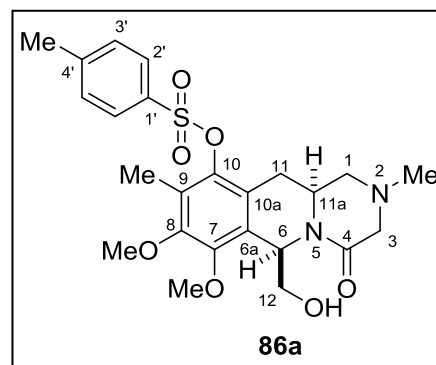
85a のメチル化

85a (1.622 g, 3.4 mmol) のギ酸(51 mL) 溶液を 60 °C に昇温し、37%ホルマリン (60 mL) を加え、70 °C に昇温して 1 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認し、後処理を開始した。反応液に氷冷下、5%NH₃ 水溶液 (500 mL) をゆっくり加えて反応を停止させ CHCl₃ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.820 g, 理論値 1.669 g) をシリカゲル (40 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **87a** (299.5 mg, 収率 17%) を得て、さらに AcOEt : MeOH (10 : 1) 溶出部より **86a** (1.29 g, 収率 77%) を得た。

(6*R**,11a*S**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (**86a**)

86a : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, 8.0 Hz, 3'-H₂), 5.72 (1H, dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 6-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.75 (1h, dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 12-H), 3.57 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 12-H), 3.54 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, 3-H), 3.38 (1H, ddt, *J* = 12.2, 10.7, 2.4 Hz, 11a), 2.99 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, 3-H), 2.87 (1H, ddd, *J* = 10.7, 2.4, 1.2 Hz, 1-H), 2.82 (1H, dd, *J* = 15.4, 2.4 Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, *N*-CH₃), 2.33 (3H, s,



4'-CH₃), 2.29 (1H, dd, $J = 15.4, 12.2$ Hz, 11-H), 2.26 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 1.93 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.7 (s, C-4), 150.3 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 145.7 (s, C-4'), 140.6 (s, C-10), 133.4 (s, C-1'), 129.9 (d, C-3'), 128.4 (d, C-2'), 126.8 (s, C-9), 126.2 (s, C-10a), 125.8 (s, C-6a), 69.0 (t, C-12), 60.7 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 59.0 (t, C-3), 57.8 (t, C-1), 54.5 (d, C-11a), 53.0 (d, C-6), 44.9 (q, *N*-CH₃), 28.3 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3393, 2943, 1636, 1597, 1464, 1450, 1416, 1373, 1360, 1348, 1192, 1179, 1051.

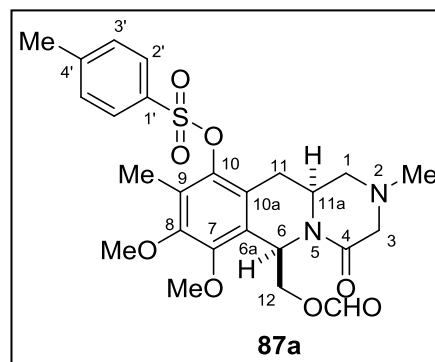
EI-MS m/z (%) : 490 (M⁺, 1.3), 459 (100), 431 (98), 305 (11), 277 (11), 276 (10).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₃₀N₂O₇S, 490.1774. Found : 490.1772.

((6*R**,11a*S**)-7,8-Dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl formate (87a)

87a : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (1H, s, 14-H), 7.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'-H₂), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'-H₂), 5.71 (1H, t, $J = 2.9$ Hz, 6-H), 4.58 (2H, d, $J = 2.9$ Hz, 12-H₂), 3.93 (3H, s, 7-OCH₃), 3.72



(3H, s, 8-OCH₃), 3.54 (1H, br d, $J = 16.0$ Hz, 3-H), 3.44 (1H, m,

11a-H), 2.98 (1H, br d, $J = 16.0$ Hz, 3-H), 2.96 (1H, br d, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 2.90 (1H, dd, $J = 15.3, 2.4$ Hz, 11-H), 2.60 (1H, dd, $J = 15.3, 12.4$ Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), 2.36 (3H, br s, *N*-CH₃), 2.32 (1H, br d, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 1.70 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 160.0 (s, C-14), 160.6 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 148.6 (s, C-7), 145.7 (s, C-4'), 140.6 (s, C-10), 133.3 (s, C-1'), 130.0 (d, C-3'), 128.4 (d, C-2'), 127.1 (s, C-10a), 126.6 (s, C-9), 124.8 (s, C-6a), 64.5 (t, C-12), 60.5 (q, 7-OCH₃), 59.9 (q, 8-OCH₃), 59.1 (t, C-3), 58.0 (t, C-1), 53.5 (d, C-11a), 49.8 (d, C-6), 45.0 (q, *N*-CH₃), 29.1 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 2943, 2845, 2785, 1724, 1653, 1463, 1418, 1375, 1192, 1057.

EI-MS m/z (%): 518 (M⁺, 11), 459 (94), 431 (100), 363 (24), 335 (22), 276 (10).

HR-EI-MS: Calcd for C₂₅H₃₀N₂O₈S, 518.1723. Found: 518.1718.

トシル基の脱保護 (86a → 88a)

86a (171.9 mg, 0.35 mmol) の EtOH (17.5 mL) 溶液にヒドラジン一水和物 (35 mL) を加え、外浴 110 °C にて加熱還流を開始した。12 時間後に原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を放冷し、室温にて飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を加えて CHCl₃ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、て飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (169.9 mg, 理論値, 117.6 mg) をシリ

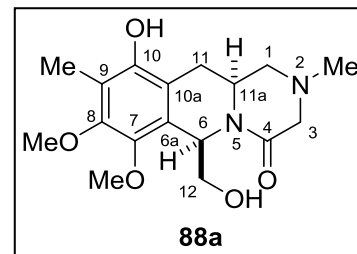
カゲル (9 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (10 : 1) 溶出部より **88a** (109.9 mg, 収率, 93%) を得た。

トシル基の脱保護 (**87a** $\rightarrow$ **88a**)

87a (155.4 mg, 0.3 mmol) の EtOH (15 mL) 溶液に室温にて抱水ヒドラジン (30 mL) を加え、外浴 110 °C に昇温して加熱還流を行った。12 時間後、TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。氷冷下飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) を加えて反応を停止させ CHCl_3 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、溶媒留去。残渣 (165.9 mg, 理論値 100.8 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (10 : 1) 溶出部より **88a** (93.7 mg, 収率 93%) を得た。

88a : 淡褐色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.69 (1H, dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 6-H), 3.85 (3H, s, 7- OCH_3), 3.79 (3H, s, 8- OCH_3), 3.76 (1H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 12-H), 3.57 (1H, dd, J = 16.6, 1.5



Hz, 3-H), 3.57 (1H, dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 12-H), 3.48 (1H, ddt, J = 17.1, 14.7, 2.4 Hz, 11a-H), 3.03 (1H, dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 11-H), 3.01 (1H, d, J = 16.6 Hz, 3-H), 3.00 (1H, dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1-H), around 2.44 (2H, m, 1-H and 11-H), 2.35 (3H, s, N - CH_3), 2.16 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 146.3 (s, C-10), 143.6 (s, C-7), 125.0 (s, C-6a), 117.9 (s, C-10a),

117.6 (s, C-9), 69.2 (t, C-12), 60.8 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 59.0 (t, C-3), 58.0 (t, C-1), 54.7 (d, C-11a), 53.1 (d, C-6), 44.9 (q, *N*-CH₃), 26.4 (t, C-11), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3341, 2943, 1628, 1587, 1464, 1423, 1352, 1119, 1069.

EI-MS *m/z* (%) : 336 (M⁺, 3), 305 (92), 277 (100), 221 (5).

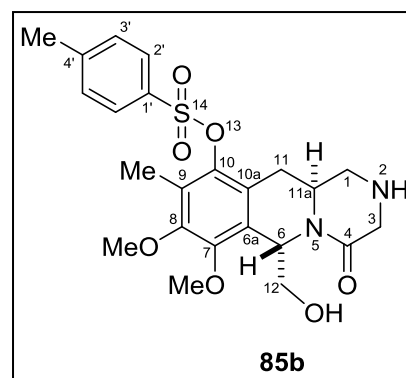
HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₅, 336.1685. Found : 336.1683.

(6*S**,11a*S**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl-4-methylbenzenesulfonate (**85b**)

81b (430.3 mg, 0.65 mmol) の DMF (25 mL) 溶液に、室温にて K₂CO₃ (718 mg, 5.2 mmol) を加えた。続いてチオフェノール (266 μL, 2.6 mmol) を加え、同温度にて攪拌を続けた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に水 (100 mL) を加え反応を停止させた後、Et₂O (100 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.87 g, 理論値, 310.1 mg) をシリカゲル (30 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (15 : 1) 溶出部より **85b** (264.5 mg, 収率 85%) を得た。

85b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2'-H₂), 7.39 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 3'-H₂), 5.96 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.9



Hz, 6-H), 4.02 (1H, dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 12-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.80 (1H, m, 11a-H), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J = 11.5, 9.0$ Hz, 12-H), 3.60 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.49 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.33 (1H, dd, $J = 13.3, 4.9$ Hz, 1-H), 2.84 (1H, dd, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1-H), 2.75 (1H, dd, $J = 16.7, 4.4$ Hz, 11-H), 2.66 (1H, dd, $J = 16.7, 11.5$ Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), 1.92 (3H, s, 9-CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.1 (s, C-4), 149.8 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 145.5 (s, C-4'), 142.4 (s, C-10), 134.0 (s, C-1'), 129.9 (d, C-2'), 128.1 (d, C-3'), 126.5 (s, C-9), 124.8 (s, C-6a), 124.3 (s, C-10a), 63.7 (t, C-12), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 50.6 (d, C-6), 50.5 (t, C-3), 47.9 (t, C-1), 47.4 (d, C-11a), 29.2 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3350, 2943, 1636, 1177.

EI-MS m/z (%) : 476 (M⁺, 1.5), 445 (100), 417 (70), 220 (25), 204 (11).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₃H₂₈N₂O₇S, 476.1617. Found : 476.1614.

(6*S**,11a*S**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (86b)

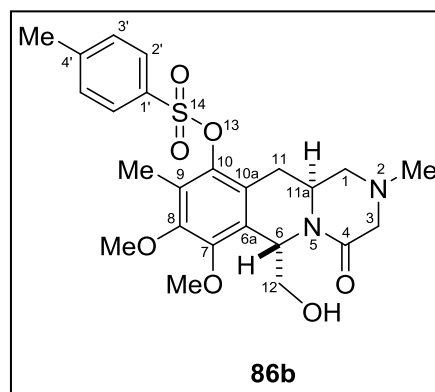
85b (104.9 mg, 0.22 mmol) のギ酸 (3.8 mL) 溶液を外浴 60 °C に昇温後、37% ホルマリン (3.3 mL) を加え、70 °C に昇温して加熱攪拌を開始した。2 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を氷冷した 28%NH₃ 水溶液 (20 mL) に

あけてギ酸を中和したのち、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (107.2 mg, 理論値, 108.0 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (60 : 1) ~ (20 : 1) 溶出部より **86b** (98.0 mg, 収率, 91%) を得た。

86b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 3'-H₂), 5.92 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 6-H), 4.01 (1H, dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 12-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.82 (1H, tt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 11a-H), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.70 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 12-H), 3.20 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, 3-H), 3.07 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, 3-H), 2.80 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1-H), 2.72 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 11-H₂), 2.48 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1-H), 2.32 (3H, s, *N*-CH₃), 1.94 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (s, C-4), 149.7 (s, C-8), 148.4 (s, C-7), 145.4 (s, C-4'), 142.4 (s, C-10), 134.1 (s, C-1'), 129.8 (d, C-3'), 128.1 (d, C-2'), 126.5 (s, C-9), 124.7 (s, C-10a), 124.6 (s, C-6a), 64.0 (t, C-12), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 59.4 (t, C-3), 56.9 (t, C-1), 50.7 (d, C-6), 47.3 (d, C-11a), 44.9 (q, *N*-CH₃), 29.6 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.8 (q, 9-CH₃).



FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3393, 2943, 1647, 1458, 1177.

EI-MS *m/z* (%) : 490 (M⁺, 19), 459 (65), 431 (100), 335 (26), 307

(20).

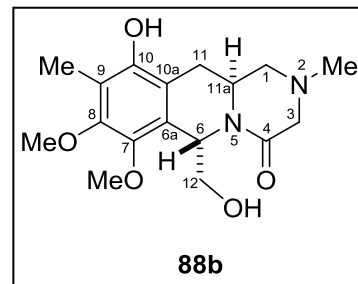
HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₃₀N₂O₇S, 490.1774. Found : 490.1771.

(6*S*^{*},11*aS*^{*})-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,2,3,6,11,11*a*-hexahydro-4*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (88b)

86b (1.71 g, 3.5 mg) の EtOH (175 mL) 溶液に、ヒドラジン—水和物 (175 mL) を加え外浴 110 °C にて加熱還流を開始した。24 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を放冷後、MeOH をエバポレーターにて溶媒留去。残留物に室温にて飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) を加えて CHCl₃ (300 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL)、飽和食塩水 (300 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.19 g, 理論値, 1.18 g) を AcOEt にて結晶化し (670.0 mg, 1 番晶収率, 57 %) を得た。ここで得られた母液 (490 mg) をシリカゲル (20 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (9 : 1) 溶出部より 目的物含有フラクション (125 mg) を得た。このフラクションを再度 AcOEt にて結晶化し (65.0 mg, 2 番晶収率, 6 %) を得た。以上より、**88b** (735 mg, 結晶収率, 63%) を得た。

88b : 無色プリズム晶 mp 157 - 158 °C (from AcOEt)

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 10.45 (1H, br s, 10-OH), 6.73 (1H, br s, CH₂OH), 6.59 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz, 6-H), 4.48 (1H, br d, *J* = 11.2, 12-H), 4.37 (1H, tq, *J* = 11.5,



3.9 Hz, 11a-H), 4.28 (1H, br t, $J = 9.1$ Hz, 12-H), 3.76 (3H, s, 7-OCH₃), 3.72 (3H, s, 8-OCH₃), 3.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 3-H), 3.26 (1H, dd, $J = 16.6, 11.5$ Hz, 11-H), 3.12 (1H, dd, $J = 16.6, 3.9$ Hz, 11-H), 3.00 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 3-H), 2.63 (1H, br dd, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 1-H), 2.35 (1H, dd, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 1-H), 2.43 (3H, s, 9-CH₃), 2.12 (3H, s, *N*-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 165.8 (s, C-4), 149.5 (s, C-10), 149.2 (s, C-8), 142.5 (s, C-7), 124.7 (s, C-6a), 118.2 (s, C-10a), 117.2 (s, C-9), 62.9 (t, C-12), 59.5 (q, 7-OCH₃), 59.5 (t, C-3), 59.2 (q, 8-OCH₃), 56.3 (t, C-1), 50.5 (d, C-6), 47.0 (d, C-11a), 44.1 (q, *N*-CH₃), 29.2 (t, C-11), 9.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 3374, 2943, 1641, 1458, 1260.

EI-MS m/z (%): 336 (M⁺, 8), 305 (98), 277 (100).

HR-EI-MS: Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₅, 336.1685. Found: 336.1689.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₅: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.33. Found: C, 60.48; H, 7.26; N, 8.08.

88b のシアノ化 (LiAlH₄ を用いた方法)

88b (26.9 mg, 0.08 mmol) の THF (16 mL) 溶液に 0 °C にて

LiAlH₄ (75.9 mg, 2 mmol) を加え、室温に戻し 3 時間攪拌した。

TLC にて原料の消失を確認したので 0.5 N / KCN 水溶液 (41.7 mg / 1.28 mL) をゆっくり加えたのち酢酸 (92 μ L / 0.4 mL THF sol.)

を加えて攪拌を続けた。18 時間後の TLC にて、92b の残存が認め

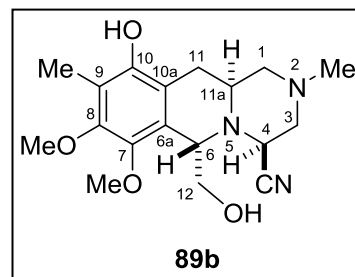
られたため、0.5 N / KCN 水溶液 (41.7 mg / 1.28 mL) を追加し、

4 時間攪拌させた。TLC にて変化が見られないため反応を停止させた。氷冷下反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) を加たのち、 CHCl_3 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (28.8 mg, 理論値, 27.8 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **89b** 含有フラクション (17.9 mg) を得た。さらに CHCl_3 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **92b** (6.6 mg, 収率 26%) を得た。ここで **22** 含有フラクション (17.9 mg) を再度シリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (8 : 2) ~ AcOEt 溶出部より **89b** (8.9 mg, 収率, 32%) を得た。

(4*S**,6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (**89b**)

89b : 淡黄色プリズム晶 mp 155 - 156 °C (from AcOEt-Hexane)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.75 (1H, br s, 10-OH), 4.12 (1H, dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 6-H), 3.89 (1H, br t, J = 2.9 Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), around 3.82 (1H, m, 12-H),



3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.50 (1H, t, J = 10.2 Hz, 12-H), 3.37 (1H, m, 11*a*-H), 3.28 (1H, dd, J = 16.6, 12.2 Hz, 11-H), 2.95 (1H, dt, J = 11.5, 2.9, 3-H), 2.81 (1H, d, J = 11.7 Hz, 1-H), 2.77 (1H, br s, 12-OH), 2.54 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 3-H), 2.47 (1H, dd, J = 16.7, 4.4 Hz, 11-H), 2.45 (1H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1-H), 2.38 (3H, s, *N*-CH₃), 2.13 (3H, s, 9-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.3 (s, C-8), 147.5 (s, C-10), 143.7 (s, C-7), 122.8 (s, C-10a or 6a), 119.8 (s, 4-CN), 116.9 (s, C-10a or 6a), 116.8 (s, C-9), 61.9 (t, C-12), 61.0 (d, C-6), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 58.8 (t, C-1), 57.8 (t, C-3), 50.4 (d, C-4), 45.9 (d, C-11a), 45.9 (q, *N*-CH₃), 22.7 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 2936, 1460, 1115, 1074, 1053.

LR-MS (FAB⁺) : 348 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, 348.1923. Found : 348.1927.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 62.23; H, 7.25; N, 12.10. Found : C, 62.10; H, 7.21; N, 11.84.

89b の単結晶 X 線結晶構造解析

項目	データ他
Formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$
Crystal system	orthorhombic
<i>a</i> (Å)	17.9274 (3)
<i>b</i> (Å)	9.3307 (1)
<i>c</i> (Å)	21.5895 (3)
Cell Volume (Å ³)	3611.39 (9)
Z	8
<i>d</i> calcd. (g cm ⁻³)	1.278
Space group	Pbca
Radiation	CuK α (λ = 1.54187 Å)
2θ range	$2\theta < 136.5^\circ$
Observed reflines	38238
<i>R</i> value	$R = 0.052$, $R_w = 0.131$, and $R_1 = 0.045$ for $I > 2.0\sigma(I)$

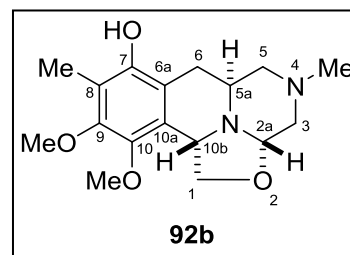
(2a*S*^{*}, 5a*S*^{*}, 10b*S*^{*})-9,10-dimethoxy-4,8-dimethyl-1,2a,3,4,5,5a,6

,10b-octahydro-2-oxa-2a1,4-diazaaceanthrylen-7-ol (92b)

92b : 無色プリズム晶 mp 174 - 175 °C

(from MeOH)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.25 (1H, br s, 7-OH), 4.59 (1H, br s, 2a-H), 4.38 (1H, t,



$J = 8.2$ Hz, 10b-H), 4.04 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, 1-H), 3.78 (3H, s, 10- OCH_3), 3.75 (3H, s, 9- OCH_3), 3.26 (1H, dt, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 3-H), 3.00 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, 1-H), 2.89 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 5-H), 2.64 (1H, m, 5a-H), 2.64 (1H, dd, $J = 16.1, 2.4$ Hz, 6-H), 2.56 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 3-H), 2.39 (3H, s, NCH_3), 2.32 (1H, dd, $J = 16.1, 12.2$ Hz, 6-H), 2.17 (3H, s, 8- CH_3), 2.10 (1H, t, $J = 10.5$ Hz, 5-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 149.2 (C9), 147.5 (C7), 144.1 (C10), 125.6 (C10a), 119.0 (C8), 118.1 (C6a), 89.6 (C2a), 68.6 (C1), 60.2 (10- OCH_3), 60.1 (9- OCH_3), 59.4 (C10b), 59.0 (C5), 55.1 (C3), 48.8 (C5a), 45.6 (N-CH_3), 27.6 (C6), 9.1 (8- CH_3).

EI-MS m/z (%) : 320 (M^+ , 71), 290 (100), 289 (93).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 320.1736. Found : 320.1737.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.73; H, 7.55; N, 8.74. Found: C, 63.63; H, 7.70; N, 8.56.

88b のシアノ化 (DIBAL-H を用いた方法)

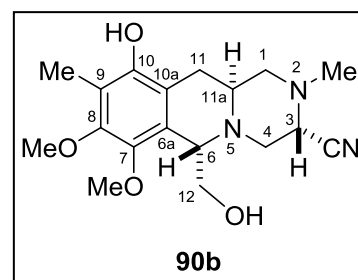
88b (67.2 mg, 0.2 mmol) の CH_2Cl_2 (8 mL) 溶液に -78 °C にて DIBAL-H (0.5 mL, 0.5 mmol, 1M solution in Hexane) を注意深く

加えた。−78 °C にて 6 時間後、TLC にて原料の残存が認められたため DIBAL-H (0.5 mL, 0.5 mmol, 1M solution in Hexane) を追加し、さらに 4 時間攪拌を続けた。反応液に 0.5 N / KCN 水溶液 (104.2 mg / 3.2 mL) をゆっくり加え、さらに酢酸 (115 μ L, 2 mmol) を加えて 18 時間攪拌を続けた。ここで **92b** の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液 (30 mL) を加えたのち、CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (78.9 mg, 理論値, 69.4 mg) をシリカゲル (9 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より、**90b** (7.9 mg, 収率, 11%)、**89b** (37.9 mg, 収率, 55%)、**93b** (24.0 mg, 35%) をそれぞれ得た。

(3*S**,6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-3-carbonitrile (**90b**)

90b : 無色プリズム晶 mp 200 - 200.5 °C (from EtOH-AcOEt-H₂O)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.02 (1H, s, 10-OH), 4.01 (1H, br t, *J* = 2.6 Hz, 3-H), 3.93 (1H, br dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, OH), 3.76 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 6-H), 3.69 (3H, s,



7-OCH₃), 3.66 (3H, s, 8-OCH₃), 3.50 (1H, ddd, *J* = 11.7, 7.8, 3.9 Hz, 12-H), 3.41 (1H, ddd, *J* = 11.7, 9.3, 2.9 Hz, 12-H), around 3.33 (1H, m, 11*a*-H, overlapped with water), 2.82 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.7 Hz, 11-H), 2.78 (1H, dd, *J* = 12.2, 2.6 Hz, 4-H), 2.69

(1H, dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 4-H), 2.61 (1H, br d, $J = 11.7$ Hz, 1-H), 2.55 (1H, dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1-H), 2.29 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.26 (1H, dd, $J = 17.6, 5.4$ Hz, 11-H), 2.02 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 148.6 (s, C-10), 148.6 (s, C-8), 143.0 (s, C-7), 123.3 (s, 4-CN), 117.4 (s, C-10a), 116.9 (s, C-6a), 116.6 (s, C-9), 61.7 (t, C-12), 61.2 (d, C-6), 60.3 (q, 7- OCH_3), 59.7 (q, 8- OCH_3), 54.1 (d, C-3), 53.9 (t, C-1), 48.8 (t, C-4), 44.8 (d, C-11a), 43.0 (q, $N\text{-CH}_3$), 19.5 (t, C-11), 9.4 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3345, 2941, 1464, 1254, 1210, 1119, 1074, 1026.

LR-MS (FAB⁺): 348 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, 348.1923. Found :

348.1929.

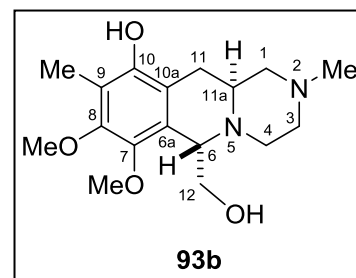
90b の単結晶 X 線結晶構造解析

項目	データ他
Formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{5.31}$
Crystal system	monoclinic
a (Å)	30.4974 (6)
b (Å)	13.4331 (3)
c (Å)	9.6134 (2)
β	94.1170 (7)°
Cell Volume (Å ³)	3928.2 (2)
Z	8
d calcd. (g cm ⁻³)	1.246
Space group	P2/c
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54187$ Å)
2θ range	$2\theta < 136.5^\circ$
Observed reflines	34941
R value	$R = 0.053$, $R_w = 0.156$, and $R_1 = 0.050$ for $I > 2.0\sigma(I)$

(6*S**,11*aS**)-6-(Hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-ol
(93b)

93b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.92 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 6-H), 3.81 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 12-H), 3.81 (3H, s, 7-OCH₃), 3.78



(3H, s, 8-OCH₃), 3.42 (1H, t, *J* = 10.0 Hz, 12-H), 3.28 (1H, m, 11*a*-H), 3.13 (1H, dd, *J* = 16.4, 11.5 Hz, 11-H), 2.94 (1H, td, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 3-H), 2.79 (2H, br d, *J* = 10.2 Hz, 1-H and 4-H), 2.51 (1H, br d, *J* = 11.2 Hz, 3-H), 2.40 (1H, br dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 4-H), 2.32 (1H, dd, *J* = 16.4, 5.1 Hz, 11-H), 2.31 (3H, s, *N*-CH₃), 2.25 (1H, dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1-H), 2.14 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.3 (s, C-8), 148.0 (s, C-10), 144.0 (s, C-7), 123.7 (s, C-6*a* or C-10*a*), 116.9 (s, C-9), 115.9 (s, C-6*a* or C-10*a*), 61.3 (t, C-12), 61.0 (d, C-6), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 59.1 (t, C-3), 55.6 (t, C-1), 47.5 (t, C-4), 46.2 (q, *N*-CH₃), 45.6 (d, C-11*a*), 20.0 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3356, 2935, 1587, 1458, 1346, 1114, 1070, 1045.

LR-MS (FAB⁺) : 323 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₇H₂₇N₂O₄, 323.1971. Found : 323.1978.

88b のシアノ化 (Red-Al®を用いた方法)

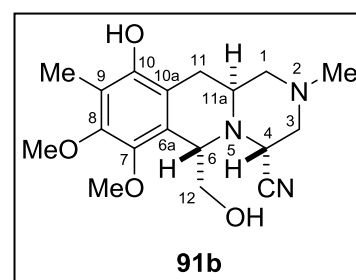
88b (67.2.6 mg, 0.2 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、氷冷下 Red-Al® (70% Toluene 溶液, 1.42 mL, 5 mmol) を加えた。3 時間後の TLC にて原料の消失及び **92b** の生成を確認した。ここで酢酸 (1.26 mL, 22 mmol) を同温度にて加え、試薬を分解した後、0.5 N / KCN 水溶液 (104.2 mg / 3.2 mL) をゆっくりと加え、18 時間後反応を停止した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液 (100 mL) 加えて 6 時間攪拌後、CH₂Cl₂ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (96.6 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **89b** (31.1 mg, 収率 45%) を得た。なお、同溶出部より **90b** (16.6 mg, 収率 24 %)、3 スポット含有フラクション (13.5 mg) を得た。このフラクションをシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて再度精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **90b** (2.4 mg, 収率 3%), **89b** (8.9 mg, 収率 13%), **91b** (0.9 mg, 収率 1%) を得た。

以上をまとめると **89b** (収率 58%) **90b** (収率 27%) **91b** (1%) を得た。

(4*R**,6*S**,11*aS**)-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (**91b**)

91b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.49 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 6-H), 4.46 (1H, br s, 10-OH),



around 3.79 (1H, m, 12-H, overlapped with 7-OCH₃), 3.74 (1H, m, 4-H, overlapped with 8-OCH₃), 3.79 (3H, s, 7-OCH₃), 3.74 (3H, s, 8-OCH₃), 3.47 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, 12-H), 3.39 (1H, m, $J = 9.7$ Hz, 12-H), 3.39 (1H, m, 11a-H), 3.01 (1H, dd, $J = 17.2, 11.7$ Hz, 11-H), 2.97 (1H, br ddd, $J = 10.3, 3.0, 2.0$ Hz, 3-H), 2.76 (1H, br d, $J = 9.8$ Hz, 12-OH), 2.70 (1H, br dt, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1-H), 2.39 (1H, t, $J = 10.3$ Hz, 3-H), 2.34 (1H, dd, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1-H), 2.30 (1H, dd, $J = 17.2, 5.4$ Hz, 11-H), 2.26 (3H, s, *N*-CH₃), 2.08 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.6 (s, C-8), 147.7 (s, C-10), 144.3 (s, C-7), 122.2 (s, C-10a or 6a), 117.6 (s, 4-CN), 116.6 (s, C-9), 114.8 (s, C-10a or 6a), 61.8 (t, C-12), 60.8 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 58.5 (d, C-6), 58.2 (t, C-1), 57.8 (t, C-3), 47.7 (d, C-4), 45.7 (d, C-11a), 45.6 (q, *N*-CH₃), 20.0 (t, C-11), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3412, 2938, 2243, 1655, 1460, 1348, 1275, 1115, 1072, 1057.

LR-MS (FAB⁺) : 348 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₈H₂₅N₃O₄, 348.1923. Found : 348.1929.

(*Z*)-((4*S**,6*S**,11a*S**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl-2-methylbut-2-enoate (98b)

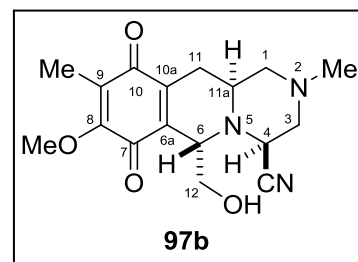
89b (17.4 mg, 0.05 mmol) の CH₃CN (7.5 mL) 溶液に CAN (68.5 mg, 0.125 mmol) の H₂O (1.25 mL) 溶液を -17 °C にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に後処理を開始した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた後 CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (17.1 mg, 理論値 16.6 mg) を得た。得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

アンゲリカ酸 (101.9 mg, 1.018 mmol) の Et₂O (3.8 mL) 溶液に、0 °C にてシュウ酸クロリド (85.6 μL, 1 mmol) と DMF (7.5 μL, 0.1 mmol) を加え、室温にもどし 2 時間攪拌した。調製した活性種に、先の残渣を CH₂Cl₂ (0.5 mL x 3) を CH₂Cl₂ 使用して洗い込みながら加えた。次に、反応溶媒を Ar ガスを導入しながら留去した。そこに、CH₂Cl₂ (5 mL) を加えて懸濁液とし、室温にて攪拌を再開した。7 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので反応を停止した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた。CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (27.5 mg, 理論値 20.7 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (2 : 3) 溶出部より、**98b** (14.7 mg, 二段階収率 71%) を得た。

(4*S*^{*},6*S*^{*},11*aS*^{*})-6-(Hydroxymethyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (**97b**)

97b : 濃黄褐色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s, 8-OCH₃), 3.82-4.00 (3H, m, 4-H, 6-H, 12-H), 3.49 (1H, dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 12-H), 3.30 (1H, m, 11a-H), 2.92 (1H, ddd, J = 11.7, 3.1,



1.6 Hz, 11-H), 2.75 (1H, br d, J = 9.7 Hz, 3-H), 2.42-2.59 (4H, m, 1-H₂, 3-H, 11-H), 2.39 (3H, s, *N*-CH₃), 1.59 (3H, s, 9-OCH₃).

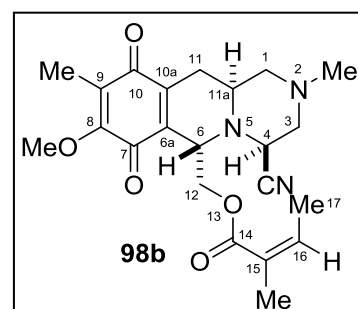
FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3491, 2945, 2853, 2806, 2226, 1651, 1616, 1462, 1298, 1150, 1149.

EI-MS m/z (%) : 331 (M^+ , 2), 313 (12), 300 (100), 273 (20), 257 (14), 204 (16).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, 331.1532. Found : 331.1525.

98b : 黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ : 5.68 (1H, qq, J = 7.3, 1.6 Hz, 16-H), 4.56 (1H, dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 12-H), 4.17 (1H, m, 6-H), 4.09 (1H, dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 12-H), 3.67 (3H, s, 8-OCH₃), 3.04 (1H, br s, 4-H), 2.98 (2H, m,



11-H, 11a-H), 2.24 (1H, br dd, J = 19.7, 4.0, 0.7 Hz, 11-H), 2.15 (1H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 3-H), 1.97 (2H, m, 1-H₂), 1.92 (3H, dq, J = 7.3, 1.6 Hz, C17-H₃), 1.86 (1H, br dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 3-H), 1.85 (3H, s, 9-CH₃), 1.83 (3H, quin, J = 1.6 Hz, 15-CH₃), 1.80 (3H, s, *N*-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ : 186.4 (s, C-10), 182.1 (s, C-7), 167.0 (s, C-14), 155.6 (s, C-8), 143.3 (s, C-10a), 138.4 (d, C-16),

135.3 (s, C-6a), 128.8 (s, C-9), around 128.0 (s, C-15, overlapped with solvent residual signals), 119.6 (s, 4-CN), 62.7 (t, C-12), 60.5 (q, 8-OCH₃), 58.4 (t, C-1), 57.5 (t, C-3), 57.0 (d, C-6), 50.1 (d, C-4), 47.1 (d, C-11a), 45.4 (q, *N*-CH₃), 24.0 (t, C-11), 20.8 (q, 15-CH₃), 15.8 (q, C-17), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 2947, 2926, 2853, 2805, 1717, 1653, 1618, 1460, 1300, 1261, 1231, 1152.

EI-MS *m/z* (%) : 413 (M⁺, 10), 386 (28), 302 (23), 300 (100), 273 (51), 257 (9).

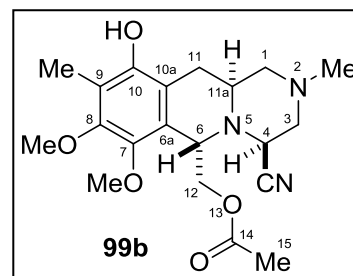
HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₅, 413.1951. Found : 413.1949.

((4*S*^{*},6*S*^{*},11a*S*^{*})-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl acetate (**99b**)

89b (34.7 mg, 0.1 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液に室温にてアセチルクロリド (142 μL, 2 mmol) を加え、外浴を 60 °C に昇温し 1 時間加熱攪拌後、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止させ、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (45.2 mg, 理論値, 38.9 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : AcOEt (7 : 3) 溶出部より **99b** (35.8 mg, 収率, 92%) を得た。

99b : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (1H, dd, J = 11.7, 9.3 Hz, 12-H), 4.32 (1H, br dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 6-H), 4.02 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 12-H), 3.87 (1H, dd, J =



4.9, 3.9 Hz, 4-H), 3.79 (3H, s, 7- OCH_3), 3.71 (3H, s, 8- OCH_3), 3.33 (1H, m, 11a-H), 2.92 (1H, br dd, J = 17.0, 11.7 Hz, 11-H), 2.68 (1H, dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 3-H), 2.55 (1H, br dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 3-H), around 2.48 (2H, m, 1- H_2), 2.44 (1H, dd, J = 17.0, 5.4 Hz, 11-H), 2.27 (3H, s, N - CH_3), 2.06 (3H, s, 9- CH_3), 2.02 (3H, s, 14- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.5 (s, C-14), 149.3 (s, C-8), 147.4 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 122.9 (s, C-6a), 119.3 (s, 4-CN), 116.9 (s, C-10a), 116.8 (s, C-9), 63.3 (t, C-12), 60.5 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3), 59.6 (t, C-1), 58.0 (t, C-3), 57.5 (d, C-6), 50.5 (d, C-4), 46.7 (d, C-11a), 45.8 (q, N - CH_3), 23.7 (t, C-11), 21.0 (q, C-15), 8.8 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3447, 2941, 2849, 2805, 2228, 1742, 1460, 1246, 1233, 1074.

LR-MS (FAB $^+$) : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (FAB $^+$) : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$, 390.2029. Found : 390.2026.

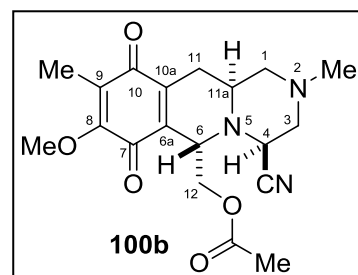
((4*S*^{*},6*S*^{*},11a*S*^{*})-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)

methyl acetate (100b)

99b (19.5 mg, 0.05 mmol) の CH₃CN (7.5 mL) 溶液に CAN (68.5 mg, 0.125 mmol) の H₂O (1.25 mL) 溶液を -17 °C にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に後処理を開始した。反応液に水 (20 mL) を加えて反応を停止させた後 CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (19.9 mg, 理論値 18.7 mg) をシリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **100b** (15.1 mg, 81 %) を得た。

100b : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ : 4.45 (1H, dd, *J* = 11.4, 8.0 Hz, 12-H), 4.11 (1H, m, 6-H), 3.98 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 12-H), 3.66 (3H, s, 8-OCH₃), 2.99 (2H, br s, 4-H, and



11-H), 2.93 (1H, m, 11a-H), 2.22 (1H, dd, *J* = 19.2, 4.2 Hz, 11-H), 2.14 (1H, dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 3-H), 1.99 (2H, m, 1-H₂), around 1.84 (1H, m, 3-H overlapped with 9-CH₃), 1.84 (3H, s, 9-CH₃), 1.81 (3H, s, *N*-CH₃), 1.67 (3H, s, 14-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ : 186.3 (s, C-10), 181.2 (s, C-7), 169.8 (s, C-14), 155.6 (s, C-8), 143.3 (s, C-10a), 135.2 (s, C-6a), 128.9 (s, C-9), 119.5 (s, 4-CN), 63.0 (t, C-12), 60.5 (q, 8-OCH₃), 58.4 (t, C-1), 57.4 (t, C-3), 57.0 (d, C-6), 49.9 (d, C-4), 47.0 (d, C-11a), 45.3 (q, *N*-CH₃), 24.0 (t, C-11), 20.4 (q, C-15), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2947, 2851, 2805, 2226, 1744, 1653, 1460, 1377, 1261, 1225, 1142, 1042.

EI-MS m/z (%): 373 (M^+ , 5), 358 (21), 300 (100), 273 (23), 257 (9), 204 (8).

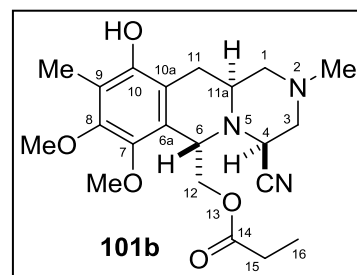
HR-EI-MS: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$, 373.1638. Found: 373.1643.

((4*S**,6*S**,11*aS**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl propionate (101b)

89b (20.8 mg, 0.06 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (6 mL) 溶液に室温にてプロピオン酸クロリド (105 μL , 1.2 mmol) を加え、外浴を 60 °C に昇温し 1 時間加熱攪拌した。TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (29.8 mg, 理論値, 24.2 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : AcOEt (7:3) 溶出部より **101b** (24.9 mg, 定量的収率) を得た。

101b: 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (1H, br s, 10-OH), 4.45 (1H, dd, $J = 11.5, 9.3$ Hz, 12-H), 4.33 (1H, br dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 6-H), 4.02 (1H, dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 12-H), 3.86



(1H, dd, $J = 5.2, 2.9$ Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, 7-OCH₃), 3.71 (3H, s,

8-OCH₃), 3.34 (1H, m, 11a-H), 2.91 (1H, dd, $J = 16.9, 11.5$ Hz, 11-H), 2.67 (1H, dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 3-H), 2.54 (1H, dd, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 3-H), around 2.44 (3H, m, 1-H₂, 11-H, overlapped with 11-H), 2.44 (1H, dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz, 11-H), 2.29 (2H, qd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, C15-H₂), 2.27 (3H, s, *N*-CH₃), 2.06 (3H, s, 9-CH₃), 1.09 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, C16-H₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.0 (s, C-14), 149.3 (s, C-8), 147.4 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 123.0 (s, C-6a), 119.3 (s, 4-CN), 116.8 (s, C-9), 116.8 (s, C-10a), 63.0 (t, C-12), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 59.7 (t, C-1), 58.0 (t, C-3), 57.5 (d, C-6), 50.5 (d, C-4), 46.7 (d, C-11a), 45.8 (q, *N*-CH₃), 27.7 (t, C-15), 23.8 (t, C-11), 9.2 (q, C-16), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3447, 2941, 2849, 2805, 1740, 1460, 1348, 1177, 1149, 1076.

LR-MS (FAB⁺) : 404 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₁H₃₀N₃O₅, 404.2186. Found : 404.2184.

((4*S**,6*S**,11a*S**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl) methyl propionate (102b)

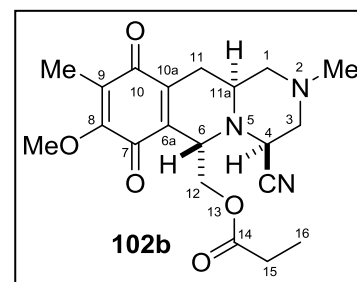
101b (12.1 mg, 0.03 mmol) の CH₃CN (4.5 mL) 溶液に CAN (41.1 mg, 0.075 mmol) の H₂O (0.75 mL) 溶液を -17 °C にて滴下した。

15 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に後処理を開始し

た。反応液に水 (20 mL) を加えて反応を停止させた後 CH_2Cl_2 (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (12.9 mg, 理論値 11.6 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **102b** (10.4 mg, 90%) を得た。

102b : 黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ : 4.50 (1H, dd, $J = 11.4, 8.0$ Hz, 12-H), 4.13 (1H, m, 6-H), 3.99 (1H, dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 12-H), 3.66 (3H, s, 8-OCH₃), 3.00 (1H, br s, 4-H), 2.95



(1H, m, 11a-H), 2.95 (1 H, m, 11-H), 2.23 (1H, ddd, $J = 19.1, 3.9, 0.7$ Hz, 11-H), 2.15 (1 h, dd, $J = 11.2, 4.1$ Hz, 3-H), 2.04 (2H, qd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, C15-H₂), 1.99 (2H, s, 1-H₂), 1.87 (1H, br dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 3-H), 1.84 (3H, s, 9-CH₃), 1.81 (3H, s, N-CH₃), 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, C16-H₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ : 186.4 (s, C-10), 182.1 (s, C-7), 173.3 (s, C-14), 155.6 (s, C-8), 143.3 (s, C-10a), 135.2 (s, C-6a), 128.9 (s, C-9), 119.5 (s, 4-CN), 62.8 (t, C-12), 60.5 (q, 8-OCH₃), 58.4 (t, C-1), 57.5 (t, C-3), 57.0 (d, C-6), 50.0 (d, C-4), 47.0 (d, C-11a), 45.4 (q, N-CH₃), 27.6 (t, C-15), 24.0 (t, C-11), 9.3 (q, C-16), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2945, 2851, 2805, 1740, 1653, 1462, 1300, 1217, 1173.

EI-MS m/z (%) : 387 (M^+ , 7), 360 (19), 300 (100), 273 (36), 257 (9),

204 (7).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{20}H_{25}N_3O_5$, 387.1794. Found : 387.1797.

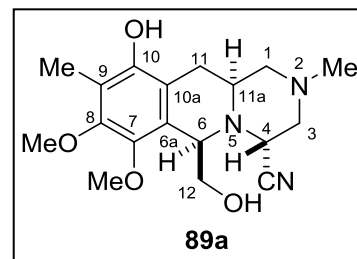
88a のシアノ化

88a (67.2 mg, 0.2 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、氷冷下 Red-Al® (70% Toluene 溶液, 1.42 mL, 5 mmol) を加え室温に戻した。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認した。ここで酢酸 (1.27 mL, 22 mmol) を同温度にてゆっくりと加えたのち、0.5 N / KCN 水溶液 (104.2 mg / 3.2 mL) をゆっくりと加え、1 時間後に反応を停止した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液 (100 mL) 加えて反応を停止させた後、 CH_2Cl_2 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (80.1 mg, 理論値 69.4 mg) をシリカゲル (13 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (30 : 1) 溶出部より **90a** (13.9 mg, 収率 20%), CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **89a** (47.9 mg, 収率 69%) を得た。

(4*R**,6*R**,11a*S**)-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (**89a**)

89a : 無色アモルファス

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (1H, br s, 10-OH), 4.73 (1H, br t, $J = 5.4$ Hz, 12-OH), 4.48 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, 4-H), 3.94 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 2.4 Hz, 6-H), 3.72



(7-OCH₃), 3.68 (3H, s, 8-OCH₃), 3.55 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.7, 2.4$ Hz, 12-H), 3.13 (1H, dt, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 12-H), 2.93 (1H, dt, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 3-H), 2.82 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 1-H), 2.77 (1H, dd, $J = 15.4, 2.4$ Hz, 11-H), around 2.49 (1H, m, 11a-H), 2.33 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 3-H), 2.21 (3H, s, *N*-CH₃), 2.07 (1H, dd, $J = 15.4, 11.2$ Hz, 11-H), 2.03 (3H, s, 9-CH₃), 1.85 (1H, t, $J = 10.2$ Hz, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.1 (s, C-8), 147.2 (s, C-10), 142.4 (s, C-7), 125.1 (s, C-6a), 119.2 (s, C-10a), 118.9 (s, 4-CN), 117.3 (s, C-9), 67.8 (t, C-12), 60.5 (t, C-1), 60.2 (q, 7-OCH₃), 59.8 (q, 8-OCH₃), 59.1 (d, C-6), 56.0 (t, C-3), 54.2 (d, C-4), 52.3 (d, C-11a), 45.1 (q, *N*-CH₃), 27.4 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3416, 2940, 2226, 2191, 1462, 1067.

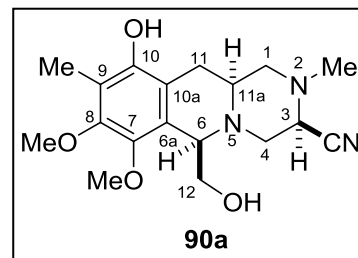
LR-MS (FAB⁺) : 348 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₈H₂₅N₃O₄, 348.1923, Found : 348.1924.

(3*R**,6*R**,11a*S**)-10-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-3-carbonitrile (90a)

90a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.45 (1H, s, 10-OH), 3.80 (1H, t, $J = 3.9$ Hz, 6-H), 3.75 (3H, s, 7-OCH₃), 3.70 (3H, s, 8-OCH₃), around 3.70-3.75 (2H, m, 3-H and, 12-H),



3.47 (1H, ddd, $J = 10.5, 8.3, 3.9$ Hz, 12-H), 3.24 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 4-H), 2.82 (1H, dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 4-H), 2.81 (1H, m, overlapped with 4-H, 12-OH), 2.76 (1H, br dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1-H), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 2.4$ Hz, 11-H), 2.49 (1H, ddt, $J = 11.2, 9.2, 2.4$ Hz, 11a-H), 2.37 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.33 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 2.19 (1H, dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 11-H), 2.06 (3H, s, 9- CH_3).
 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.5 (s, C-8), 146.2 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 126.3 (s, C-6a), 117.6 (s, C-10a), 116.1 (s, 3-CN or C-9), 116.0 (s, 3-CN or C-9), 65.7 (t, C-12), 60.4 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3), 59.9 (d, C-6), 57.0 (t, C-1), 55.2 (d, C-3), 55.1 (d, C-11a), 54.8 (t, C-4), 43.6 (q, $N\text{-CH}_3$), 27.0 (t, C-11), 8.7 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3476, 2943, 2832, 1462, 1358, 1149, 1061.

LR-MS (FAB⁺) : 348 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. 348.1923, Found : 348.1927.

89a の CAN 酸化

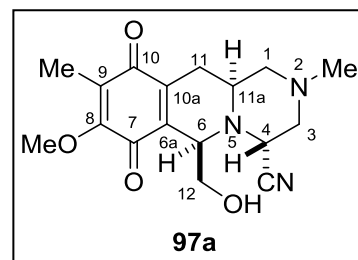
89a (104.1 mg, 0.3 mmol) の CH_3CN (45 mL) 溶液に CAN (411.2 mg, 0.75 mmol) の H_2O (7.5 mL) 溶液を $-17\text{ }^\circ\text{C}$ にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に 5% NaHCO_3 水溶液 (100 mL) を加えて反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (105.0 mg, 理論値 99.3 mg) を

シリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (3 : 2) 溶出部より **97a** (73.4 mg, 収率 74 %) と **103a** (22.8 mg, 収率 22%) を得た。

(4*R**,6*R**,11*aS**)-6-(Hydroxymethyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (**97a**)

97a : 濃黄褐色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.15 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, 4-H), 4.00 (3H, s, 8-OCH₃), 3.95 (1H, m, 6-H), 3.82 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 12-H), 3.70 (1H, br t, *J* = 10.7 Hz, 12-H), 3.09 (1H, dt, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 3-H), 3.00 (1H, dt, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1-H), 2.86 (1H, tt, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 11*a*-H), 2.80 (1H, ddd, *J* = 17.6, 2.9, 1.0 Hz, 11-H), 2.38 (1H, dd, 11.2, 2.9 hZ, 3-H), 2.36 (3H, s, *N*-CH₃), 2.24 (1H, br d, *J* = 10.7 Hz, OH), 1.99 (1H, ddd, *J* = 17.6, 10.7, 2.9 Hz, 11-H), 1.96 (3H, s, 9-CH₃), 1.94 (1H, t, *J* = 10.7 Hz, 1-H).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 186.0 (s, C-10), 181.6 (s, C-7), 155.7 (s, C-8), 141.2 (s, C-10*a*), 136.9 (s, C-6*a*), 128.7 (s, C-9), 116.8 (s, 4-CN), 62.0 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.7 (t, C-1), 58.2 (d, C-6), 56.7 (t, C-3), 51.2 (d, C-4), 50.4 (d, C-11*a*), 45.,5 (q, *N*-CH₃), 26.3 (t, C-11), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3462, 2947, 2849, 2808, 2228, 1655, 1622, 1460, 1325, 1300, 1234, 1167.

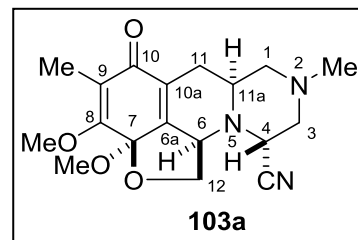
EI-MS m/z (%) : 331 (M^+ , 1), 301 (41), 300 (100), 275 (18), 273 (17), 257 (12), 204 (13).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{17}H_{21}N_3O_4$, 331.1532. Found : 331.1524.

(2a*R**,6a*S**,10*R**,11a*R**)-2a,3-Dimethoxy-4,8-dimethyl-5-oxo-1,2a,5,6,6a,7,8,9,10,11a-decahydrofuro[2,3,4-*ij*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-10-carbonitrile (103a)

103a : 淡黄色アモルファス

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 4.58 (1H, t, J = 7.4 Hz, 1-H), 4.12 (3H, s, 3- OCH_3), 3.95 (1H, ddt, J = 7.4, 5.7, 2.9 Hz, 11a-H), 3.90 (1H, dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 1-H), 3.76 (1H, t, J = 2.5 Hz, 10-H), 3.15 (3H, s, 2a- OCH_3), 3.05 (1H, dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 9-H), 3.01 (1H, dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 7-H), 2.98 (1H, dddd, J = 10.5, 9.8, 4.3, 2.4 Hz, 6a-H), 2.64 (1H, ddd, J = 18.1, 4.3, 3.2 Hz, 6-H), 2.40 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 9-H), 2.35 (3H, s, $N-CH_3$), 2.00 (1H, ddd, J = 18.1, 9.8, 2.9 Hz, 6-H), 1.93 (1H, t, J = 10.7 Hz, 7-H), 1.80 (3H, s, 4- CH_3).



^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 185.6 (C5), 160.4 (C3), 144.2 (C11b), 127.6 (C5a), 117.7 (C4), 115.9 (10-CN), 98.9 (C2a), 73.8 (C1), 60.9 (C7), 58.9 (3- OCH_3), 56.5 (C9), 55.9 (C11a), 53.0 (C10), 51.8 (C6a), 51.6 (3- OCH_3), 45.6 ($N-CH_3$), 26.9 (C7), 7.7 (4- CH_3), FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2995, 2968, 2928, 2891, 2843, 2812, 2766, 2228, 1736, 1632, 1616, 1462, 1348, 1333, 1321, 1281, 1260, 1248, 1171, 1155, 1099, 1061, 986, 943 cm^{-1}

EI-MS m/z (%) : 345 (M^+ , 8), 316 (19), 315 (100), 302 (26), 246 (28), 96 (11)

HR-EI-MS : Calcd for $C_{18}H_{23}N_3O_4$, 345.1689. Found : 345.1688.

((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate. (98a)

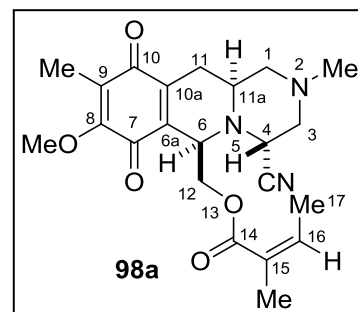
アンゲリカ酸(122.2 mg, 1.02 mmol) の Et_2O (4.6 mL) 溶液に、0 °C にてシュウ酸クロリド (103.0 μ L, 1.22 mmol) と DMF (9.0 μ L) を加え、室温にもどし 2 時間攪拌した。このようにして用時調製した反応剤に、**97a** (9.9 mg, 0.03 mmol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL x 3) を使用して洗い込みながら加えた。

次に、反応溶媒を Ar ガスを導入して、留去した。そこに、 CH_2Cl_2 (4 mL) を加えて懸濁液とし、攪拌を再開した。7 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので反応を停止した。(TLC チェックの際、TLC プレートアンモニアにかざしてから展開しないと、塩を形成しているせいか、全く展開されない)。反応液を CH_2Cl_2 (20 mL) にて希釈し、氷冷下 5% $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (36.5 mg, 理論値 24.8 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精

製して CH_2Cl_2 : MeOH (10 : 1) 溶出部より、**98a** (20.1 mg, 収率 81%) を得た。

98a : 黄色アモルファス

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.05 (1H, qq,



$J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, 16-H), 4.63 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 12-H), 4.23 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, 4-H), 4.22 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 12-H), 4.05 (1H, m, 6-H), 4.03 (3H, s, 8-OCH₃), 3.04 (1H, dt, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 3-H), 2.92 (1H, dt, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1-H), 2.78 (1H, ddt, $J = 13.3, 9.4, 2.5$ Hz, 11a-H), 2.75 (1H, ddd, $J = 19.4, 2.5, 1.0$ Hz, 11-H), around 2.33 (1H, m 3-H, overlapped with *N*-CH₃), 2.33 (3H, br s, *N*-CH₃), 1.96 (3H, s, 9-CH₃), 1.91 (3H, dq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 16-CH₃), around 1.86 (1H, m, 11-H), 1.81 (1H, t, $J = 11.6$ Hz, 1-H), 1.79 (3H, quin, $J = 1.5$ Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 186.0 (s, C-10), 181.3 (s, C-7), 167.4 (s, C-14), 155.9 (s, C-8), 141.2 (s, C-10a), 138.9 (d, C-16), 136.6 (s, C-6a), 128.2 (s, C-9), 127.2 (s, C-15), 117.1 (s, 4-CN), 62.3 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.7 (t, C-1), 56.5 (t, C-3), 56.1 (d, C-6), 51.4 (d, C-4), 50.2 (d, C-11a), 45.5 (q, *N*-CH₃), 26.3 (t, C-11), 20.6 (q, 15-CH₃), 15.8 (q, 16-CH₃), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2947, 2849, 2805, 2228, 1717, 1657, 1620, 1460, 1252, 1231, 1152.

EI-MS m/z (%) : 413 (M⁺, 10), 386 (8), 383 (6), 300 (100), 273 (21), 204 (6).

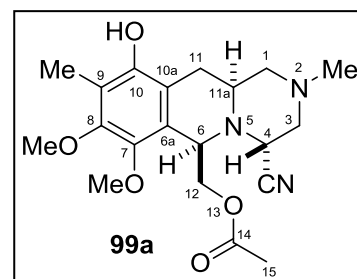
HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₅, 413.1951. Found : 413.1947.

((4*R**,6*R**,11a*S**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl acetate (99a)

89a (17.4 mg, 0.05 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液に室温にてアセチルクロリド (71 μ L, 1 mmol) を加え、外浴を 60 °C に昇温し 4.5 時間加熱攪拌した。TLC にて原料の残存を認めたためアセチルクロリド (71 μ L, 1 mmol) を追加した。追加してから 1 時間後 TLC チェックを行なったところ原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止させ、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (21.0 mg, 理論値, 19.5 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : AcOEt (7 : 3) 溶出部より **99a** (15.2 mg, 収率, 78%) を得た。

99a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.46 (1H, br s, 10-OH), 4.22 (1H, br dd, J = 7.3, 3.7 Hz, 6-H), 4.22 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 12-H), 4.13 (1H, t, J = 2.5 Hz, 4-H), 3.90 (1H, dd,



J = 11.9, 7.3 Hz, 12-H), 3.76 (3H, s, 7-OCH₃), 3.73 (3H, s, 8-OCH₃), 2.95 (1H, dt, J = 11.2, 2.5 Hz, 3-H), 2.84 (1H, dt, 10.3, 2.4 Hz, 1-H), 2.81 (1H, m, 11a-H), 2.77 (1H, dd, J = 15.3, 2.5 Hz, 11-H), 2.31 (1H, dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 3-H), 2.26 (3H, s, *N*-CH₃), 2.12 (1H, dd, J = 15.3, 11.4 Hz, 11-H), 2.09 (3H, s, 9-CH₃), 1.97 (3H, s, 14-CH₃), 1.84 (1H, t, J = 10.3 Hz, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.8 (s, C-14), 149.6 (s, C-8), 146.2 (s, C-10), 143.6 (s, C-7), 124.9 (s, C-6a), 118.0 (s, 4-CN),

117.7 (s, C-10a), 116.4 (s, C-9), 68.1 (t, C-12), 61.1 (t, C-1), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 56.7 (t, C-3), 56.2 (d, C-6), 53.8 (d, C-4), 52.2 (d, C-11a), 45.7 (q, *N*-CH₃), 27.1 (t, C-11), 21.1 (q, C-15), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹: 3447, 2941, 2193, 1740, 1462, 1248, 1229, 1067.

LR-MS (FAB⁺): 390 [M+H]⁺.

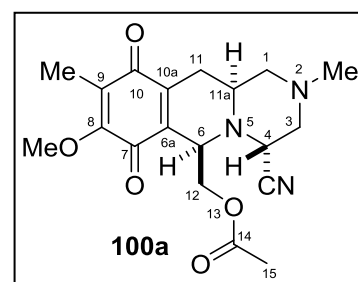
HR-MS (FAB⁺): Calcd for C₂₀H₂₈N₃O₅, 390.2029. Found : 390.2030.

((4*R**,6*R**,11a*S**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl acetate (100a)

99a (15.6 mg, 0.04 mmol) の CH₃CN (6 mL) 溶液に CAN (54.8 mg, 0.1 mmol) の H₂O (1 mL) 溶液を -17 °C にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に後処理を開始した。反応液に水 (20 mL) を加えて反応を停止させ、CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒除去。残渣 (17.5 mg, 理論値 14.9 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より **100a** (11.6 mg, 78 %) を得た。

100a : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.61 (1H, dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 12-H), 4.19 (t, *J* = 2.4 Hz,



4-H), 4.07 (1H, dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 12-H), 4.03 (3H, s, 8-CH₃), 4.01 (1H, t, $J = 2.8$ Hz, 6-H), 3.04 (1H, dt, 11.3, 2.4 Hz, 3-H), 2.94 (1H, t, $J = 10.7, 2.0$ Hz, 1-H), 2.78 (1H, m, 11a-H), 2.78 (1H, dd, $J = 18.0, 3.0$ Hz, 11-H), 2.33 (1H, br dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 3-H), 2.34 (3H, s, *N*-CH₃), 1.99 (3H, s, 9-CH₃), 1.97 (3H, s, 14-CH₃), 1.90 (1H, ddd, $J = 18.0, 10.7, 2.9$ Hz, 11-H), 1.84 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 186.1 (s, C-10), 181.3 (s, C-7), 170.6 (s, C-14), 155.8 (s, C-8), 141.3 (s, C-10a), 136.4 (s, C-6a), 128.4 (s, C-9), 117.2 (s, 4-CN), 62.5 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.8 (t, C-1), 56.4 (t, C-3), 55.9 (d, C-6), 51.5 (d, C-4), 50.2 (d, C-11a), 45.5 (q, *N*-CH₃), 26.3 (t, C-11), 20.9 (q, C-15), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2972, 2941, 2801, 2226, 1748, 1657, 1624, 1258, 1219.

EI-MS m/z (%) : 373 (M⁺, 7), 358 (6), 346 (4), 300 (100), 273 (9), 257 (7), 204 (7).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₉H₂₃N₃O₅, 373.1638. Found : 373.1641.

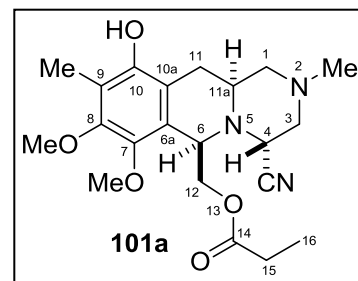
((4*R**,6*R**,11a*S**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl propionate (101a)

89a (41.6 mg, 0.12 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (12 mL) 溶液に室温にてプロピオン酸クロリド (210 μ L, 2.4 mmol) を加え、外

浴を 60 °C に昇温し 1.5 時間加熱攪拌した。TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止させ、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (49.4 mg, 理論値, 48.4 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **101a** (38.7 mg, 収率, 80%) を得た。

101a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.30 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, 6-H), 4.27 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 12-H), 4.22 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 3.98 (1H, m, 12-H), 3.83 (3H, s, 7-OCH₃),



3.80 (3H, s, 8-OCH₃), 3.01 (1H, dt, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 3-H), 2.90 (1H, dt, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1-H), around 2.88 (1H, m, 11a-H), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.3, 2.3 Hz, 11-H), 2.38 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 3-H), 2.33 (3H, s, *N*-CH₃), 2.31 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, 15-H₂), 2.19 (1H, dd, *J* = 15.3, 11.4 Hz, 11-H), 2.12 (3H, s, 9-CH₃), 1.91 (1H, t, *J* = 10.1 Hz, 1-H), 1.13 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.2 (s, C-14), 149.6 (s, C-8), 146.3 (s, C-10), 143.6 (s, C-7), 124.8 (s, C-6a), 118.0 (s, 4-CN), 117.7 (s, C-10a), 116.4 (s, C-9), 68.2 (t, C-12), 61.1 (t, C-1), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 56.7 (t, C-3), 56.2 (d, C-6), 53.8 (d, C-4), 52.2 (d, C-11a), 45.7 (q, *N*-CH₃), 27.6 (t, C-15), 27.1 (t, C-11), 9.1 (q, C-16), 9.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3439, 2943, 2835, 2808, 2193, 1736, 1616, 1462, 1354, 1169, 1069.

LR-MS (FAB⁺): 404 [M+H]⁺.

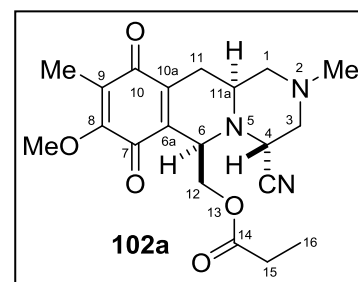
HR-MS (FAB⁺): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$, 404.2185. Found : 404.2182.

((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl propionate (102a)

101a (20.2 mg, 0.05 mmol) の CH_3CN (7.5 mL) 溶液に CAN (68.5 mg, 0.125 mmol) の H_2O (1.25 mL) 溶液を $-17\text{ }^\circ\text{C}$ にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に後処理を開始した。反応液に水 (20 mL) を加えて反応を停止させた後 CH_2Cl_2 (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (16.2 mg, 理論値 19.4 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より **102a** (12.4 mg, 64%) を得た。

102a : 黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.63 (1H, dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 12-H), 4.21 (1H, t, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 4.08 (1H, dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 12-H), 4.03 (3H, s, 8- OCH_3), 4.02 (1H, m,



6-H), 3.03 (1H, dt, $J = 11.3, 2.0$ Hz, 3-H), 2.94 (1H, dt, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1-H), 2.75-2.81 (2H, m, 11-H and 11*a*-H), around 2.33 (1H, m, 3-H, overlapped with *N*- CH_3 and 15- H_2), 2.33 (3H, br s,

N-CH₃), 2.26 (2H, qd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 15-H₂), 1.97 (3H, s, 9-CH₃), 1.91 (1H, ddd, $J = 18.0, 11.2, 2.9$ Hz, 11-H), 1.82 (1H, t, $J = 10.2$ Hz, 1-H), 1.09 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 186.1 (s, C-10), 181.3 (s, C-7), 174.0 (s, C-14), 155.8 (s, C-8), 141.3 (s, C-10a), 136.5 (s, C-6a), 128.4 (s, C-9), 117.2 (s, 4-CN), 62.3 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.8 (t, C-1), 56.4 (t, C-3), 55.9 (d, C-6), 51.5 (d, C-4), 50.2 (d, C-11a), 45.5 (q, *N*-CH₃), 27.5 (t, C-15), 26.3 (t, C-11), 9.2 (q, C-16), 8.7 (q, C-9).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2945, 2849, 2806, 2228, 1738, 1659, 1620, 1462, 1171.

EI-MS m/z (%) : 387 (M⁺, 8), 360 (5), 300 (100), 275 (9), 273 (12), 257 (7), 204 (6).

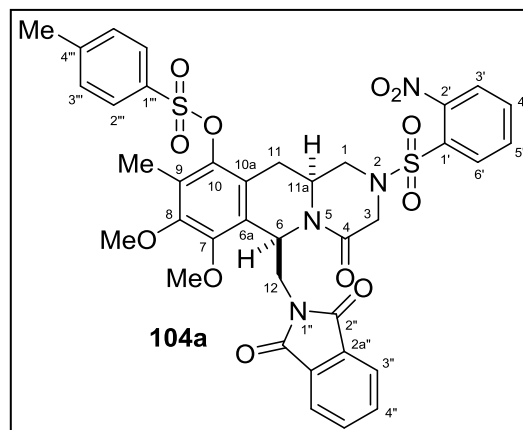
HR-EI-MS : Calcd for C₂₀H₂₅N₃O₅, 387.1794. Found : 387.1795.

第二節

(6*R**,11*aS**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (104*a*)

81a (33.1 mg, 0.05 mmol), フタルイミド (36.8 mg, 0.25 mmol), PPh₃ (65.6 mg, 0.25 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、氷冷下 DEAD (40%トルエン溶液, 114 μL, 0.25 mmol) を加えた。室温に戻し 30 分後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下、水 (30 mL) を入れて反応を停止、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (169.9 mg, 理論値, 39.5 mg) をシリカゲル (10 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : AcOEt (20 : 1) 溶出部より **104a** 含有フラクション (41.2 mg) さらにエナミド **83** 含有フラクション (10.9 mg) を得た。得られたそれぞれのフラクションは TLC にて多数のスポットが見られたため再度精製を試みた。**104a** 含有フラクション (41.2 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて再度精製して AcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より **104a** (23.7 mg, 収率 60%) を得た。一方、エナミド **83** 含有フラクション (10.9 mg) をシリカゲル (6g) のカラムクロマトにて再度精製して AcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より **83** (3.1 mg, 収率 9.6 %) を得た。
104a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 2.0 Hz, 3'-H₂), 7.69-7.80 (7H, m, 4', 5', 6'-H and 3'', 2'''-H₂), 7.65 (2H, dd, $J = 5.5$, 2.9 Hz, 4''-H₂), 7.39 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, 3'''-H₂), 5.89 (1H, t, $J = 4.4$ Hz,



6-H), 4.30 (1H, dd, $J = 14.0$, 4.4 Hz, 12-H), 4.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, 3-H), 4.00 (3H, s, 7-OCH₃), 3.87-3.95 (2H, m, 1-H and 12-H overlapped with 3-H), 3.90 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, 3-H), 3.70 (3H, s, 8-OCH₃), 3.47 (1H, m, 11a-H), 3.12 (1H, dd, $J = 12.6$, 10.8 Hz, 1-H), 2.84 (1H, dd, $J = 15.6$, 2.7 Hz, 11-H), 2.51 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6$, 12.6 Hz, 11-H), 1.74 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5 (s, C-2''), 164.7 (s, C-4), 150.4 (s, C-8), 148.7 (s, C-7), 148.1 (s, C-2'), 145.9 (s, C-4''), 140.7 (s, C-10), 134.2 (d, C-5' or C-4'), 133.9 (d, C-3''), 133.0 (s, C-1''), 132.0 (d, C-5' or C-4'), 131.9 (s, C-2a''), 131.4 (d, C-3'), 131.3 (s, C-1'), 130.0 (d, C-3''), 128.4 (d, C-2''), 127.3 (s, C-9), 124.9 (s, C-6a), 124.6 (s, C-10a), 124.5 (d, C-6'), 123.2 (d, C-4''), 60.6 (q, 7-OCH₃), 59.9 (q, 8-OCH₃), 53.5 (d, C-11a), 49.5 (d, C-6), 48.2 (t, C-1), 48.0 (t, C-3), 41.2 (t, C-12), 22.7 (t, C-11), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 10.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2941, 1775, 1717, 1661, 1545, 1418, 1391, 1371, 1179.

LR-MS (FAB⁺) : 791 [M+H]⁺.

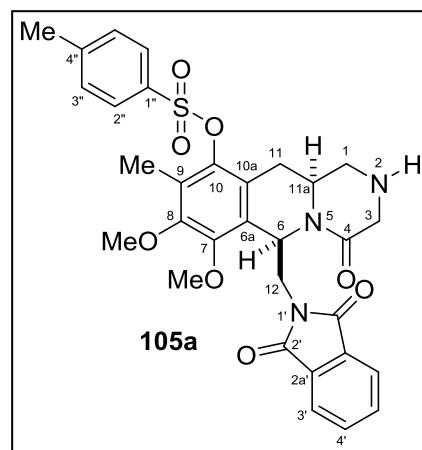
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₃₇H₃₅N₄O₁₂S, 791.1693. Found :
791.1687.

(6*R**,11*aS**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]-isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (105a)

104a (3.16 g, 4 mmol) の DMF (160 mL) 溶液に室温にて K₂CO₃ (4.42 g, 32 mmol) を加え、懸濁液としたのちにチオフェノール (1.64 mL, 16 mmol) を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認し、後処理を開始した。反応液に水 (500 mL) を加えて反応を停止させた後、エーテル (500 mL x 3) 抽出、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (5.15 g, 理論値 2.42 g) をシリカゲル (160 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **105a** (2.35 g) 無色アモルファスを得た。さらに AcOEt にて結晶化し、一番晶 (1.65 g, 母液 615.0 mg) を得た。得られた母液を再度結晶化して、二番晶 (349.2 mg, 母液 145.5 mg) 得た。以上をまとめると **105a** (2.00 g, 収率 85%) を結晶で得た。

105a : 無色プリズム晶 mp 235 - 235.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.77 (2H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 3'-H₂), 7.70 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2''-H₂), 7.65 (2H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 4'-H₂), 7.37 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 3''-H₂), 5.93 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, 6-H), 4.31 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 12-H),



3.95 (3H, s, 7-OCH₃), 3.93 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 12-H), 3.69 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, 3-H), 3.65 (3H, s, 8-OCH₃), 3.56 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, 3-H), 3.27 (1H, m, 11a-H), 3.09 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz, 1-H), 2.86 (1H, t, $J = 10.8$ Hz, 1-H), 2.82 (1H, dd, $J = 15.4, 2.3$ Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4''-CH₃), 2.21 (1H, dd, $J = 15.4, 12.7$ Hz, 11-H), 1.63 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0 (s, C-4), 168.4 (s, C-2'), 150.1 (s, C-8), 148.8 (s, C-7), 145.6 (s, C-4''), 140.6 (s, C-10), 133.7 (d, C-4'), 132.9 (s, C-1''), 132.0 (s, C-2a'), 129.8 (d, C-3''), 128.5 (d, C-2''), 126.6 (s, C-9), 126.0 (s, C-10a or C-6a), 125.7 (s, C-10a or C-6a), 123.1 (d, C-3'), 60.6 (q, 7-OCH₃), 59.8 (q, 8-OCH₃), 54.9 (d, C-11a), 50.1 (t, C-3), 49.1 (t, C-1), 48.9 (d, C-6), 41.3 (t, C-12), 28.5 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3321, 2951, 1773, 1717, 1643, 1632, 1425, 1414, 1393, 1377, 1364, 1180, 1051.

EI-MS m/z (%) : 605 (M⁺, 2), 445 (100), 417 (44), 291 (10), 220 (20), 204 (10).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₁H₃₁N₃O₈S, 605.1832. Found : 605.1824.

Anal. Calcd for C₃₁H₃₁N₃O₈S·1/4 AcOEt : C, 61.23; H, 5.30; N, 6.69 Found : C, 61.27; H, 5.31; N, 6.43.

(6*R**,11a*S**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-

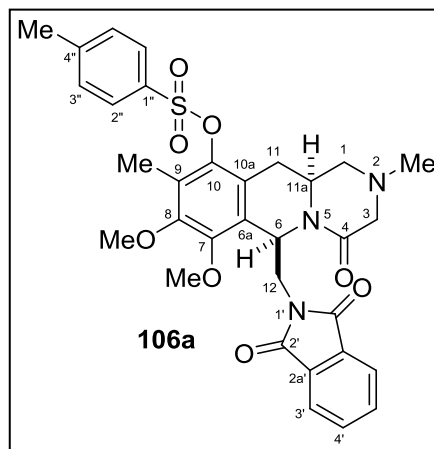
pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate

(106a)

105a (60.5 mg, 0.1 mmol) のギ酸 (1.7 mL) 溶液を外浴 60 °C に昇温後、37% ホルマリン (1.5 mL) を加え、70 °C まで昇温して加熱攪拌を開始した。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を氷冷した 5%NH₃ 水溶液 (20 mL) にあけ、ギ酸を中和して、分液ロートに移し CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (69.7 mg, 理論値, 61.9 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (20 : 1) 溶出部より **106a** (55.1 mg, 収率, 89%) を得た。

106a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (2H, dd, *J* = 5.5 Hz, 3.2 Hz, 3'-H₂), 7.65 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 2''-H₂), 7.60 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4'-H₂), 7.33 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 3''-H₂), 5.81 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, 6-H), 4.33 (1H, dd, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 12-H), 3.94 (3H, s, 7-OCH₃), 3.91 (1H, dd, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 12-H), 3.62 (3H, s, 8-OCH₃), 3.46 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, 3-H), 3.34 (1H, m, 11a-H), 3.00 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, 3-H), 2.79 (1H, br d, *J* = 10.8 Hz, 1-H), 2.74 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.5 Hz, 11-H), 2.46 (3H, s, 4''-CH₃), 2.30 (3H, s, *N*-CH₃), 2.27 (1H, t, *J* = 10.8 Hz, 1-H), 2.16 (1H, dd, *J* = 12.6, 15.6 Hz, 11-H), 1.57 (3H, s,



9-OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.4 (s, C-2'), 168.1 (s, C-4), 150.1 (s, C-8), 148.9 (s, C-7), 145.6 (s, C-4''), 140.6 (s, C-10), 133.7 (d, C-4'), 133.0 (s, C-1''), 132.1 (s, C-2a'), 129.8 (d, C-3''), 128.6 (d, C-2''), 126.5 (s, C-9), 126.2 (s, C-10a), 125.0 (s, C-6a), 123.0 (d, C-3'), 60.5 (q, 7-OCH₃), 59.8 (q, 8-OCH₃), 59.2 (t, C-3), 57.9 (t, C-1), 53.5 (d, C-11a), 49.4 (d, C-6), 45.0 (q, N-CH₃), 41.0 (t, C-12), 28.8 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2936, 1773, 1717, 1645, 1464, 1445, 1420, 1387, 1379, 1358, 1190, 1180.

EI-MS *m/z* (%) : 619 (M⁺, 10), 459 (100), 431 (75), 305 (11), 277 (11).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₂H₃₃N₃O₈S, 619.1988. Found : 619.1990.

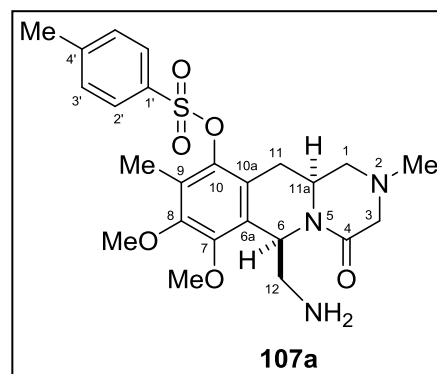
(6*R**,11a*S**)-6-(Aminomethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (107a)

106a (928.5 mg, 1.5 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、室温にてヒドラジン-水和物 (3 mL) を加え、外浴 60 °C に昇温し 1 時間加熱攪拌した。反応液をエバポレーターにて濃縮し、ベンゼン (100 mL) にて希釈、1N / HCl 水溶液 (100 mL) にて抽出を行った。得られた水層を 5%NH₃ 水溶液にて pH 9 にした後、CHCl₃ (100 mL x 3) 抽出、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (742.9 mg 理論値 733.5 mg) をシリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製

して CHCl₃ : MeOH (9 : 1) 溶出部より **107a** (721.1 mg, 収率 98%) を得た。

107a : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 3'-H₂), 5.48 (1H, dd, *J* = 6.3, 3.9 Hz, 6-H), 3.99 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 12-H), 3.87 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 16.1, 1.0 Hz, 3-H), 3.34 (1H, ddt, *J* = 12.2, 10.7, 2.9 Hz, 11a-H), 2.94 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, 3-H), 2.84-2.89 (2H, m, 12-H and 1-H overlapped with 11-H), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), 2.32 (3H, s, *N*-CH₃), 2.30 (1H, dd, *J* = 15.1, 12.2 Hz, 11-H), 2.22 (1H, t, *J* = 10.7 Hz, 1-H), 1.92 (3H, s, 9-CH₃).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.5 (s, C-4), 150.3 (s, C-8), 148.7 (s, C-7), 145.7 (s, C-4'), 140.8 (s, C-10), 133.4 (s, C-1'), 129.9 (d, C-3'), 128.3 (d, C-2'), 127.2 (s, C-6a), 126.3 (s, C-9), 126.3 (s, C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 59.3 (d, C-3), 58.2 (t, C-1), 53.8 (d, C-11a), 52.9 (d, C-6), 47.5 (t, C-12), 45.0 (q, *N*-CH₃), 28.8 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.6 (q, CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3379, 2941, 2874, 2847, 2785, 1647, 1597, 1414, 1373, 1346, 1192, 1179.

LR-MS (FAB⁺) : 490 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₄H₃₂N₃O₆S, 490.2012. Found :

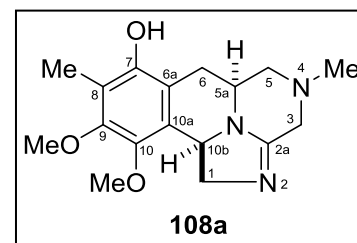
107a の脱トシル化の検討 (NH₂NH₂・H₂O を用いた場合)

107a (48.9 mg, 0.1 mg) の EtOH (1 mL) 溶液に、ヒドラジンー水和物 (2 mL) を加え外浴 110 °C にて加熱還流を開始した。TLC にて反応を追跡したところ、4 時間後に原料の消失を確認した。(しかし、この間で新たに生じたメインスポットは原料より低極性化合物であった。つまりこの時点で原料の側鎖がペリ位のラクタムカルボニル基と脱水縮合していると予想できる)。加熱還流開始から 8 時間後、1 つのスポットに収束したので後処理を開始した。(原料の側鎖がペリ位のラクタムと脱水縮合したものから、トシル基が脱離したと予想した)。反応液を放冷し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) を加えて 5%MeOH 含有 CHCl₃ (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (39.5 mg, 理論値, 33.5 mg, **108a** の理論値は 31.7 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (90 : 9 : 1) 溶出部より **108a** (26.5 mg, 収率, 84%) を得た。

(5a*S**,10b*R**)-9,10-dimethoxy-4,8-dimethyl-3,4,5,5a,6,10b-hexahydro-1*H*-2,2a1,4-triazaaceanthrylen-7-ol (**108a**)

108a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 10.07 (1H, br s, 7-OH), 5.14 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 10b-H), 4.60 (1H, ddd, *J* = 14.4, 11.2, 2.8 Hz,



1-H), 4.13 (1H, dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1-H), 3.82 (3H, s, 9-OCH₃), 3.76 (3H, s, 10-OCH₃), 3.68 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, 3-H), 3.47 (1H, m, 5a-H), 3.30 (1H, dd, $J = 16.2, 11.4$ Hz, 6-H), 3.02 (1H, dd, $J = 16.2, 3.8$ Hz, 6-H), 2.79 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, 3-H), 2.74 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, 5-H), 2.51 (1H, dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 5-H), 2.44 (3H, s, 8-CH₃), 2.19 (3H, s, *N*-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 159.3 (s, C-2a), around 149.0 (s, C-9 overlapped with solvent residual signals), around 149.0 (s, C-7 overlapped with solvent residual signals), 142.4 (s, C-10), 128.9 (s, C-10a), 117.6 (s, C-6a), 116.9 (s, C-8), 63.5 (t, C-1), 59.2 (q, 9-OCH₃), 59.1 (q, 10-OCH₃), 56.5 (t, C-5), 55.7 (d, C-10b), 54.0 (t, C-3), 49.0 (d, C-5a), 44.6 (q, *N*-CH₃), 26.0 (t, C-6), 9.3 (q, 8-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3361, 2941, 1628, 1582, 1456, 1287, 1248, 1067.

EI-MS m/z (%) : 317 (M⁺, 100), 302 (16), 274 (29), 220 (33), 206 (20).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₃N₃O₃, 317.1739. Found : 317.1738.

107a の脱トシル化の検討 (Mg/MeOH を用いた場合)

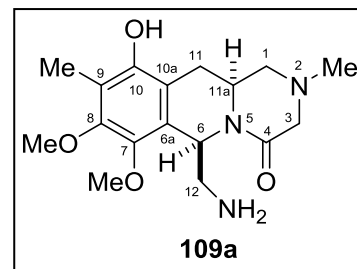
107a (48.9 mg, 0.1 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に Mg (121.5 mg, 5 mmol) を加え攪拌を開始した。1.5 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液をセライトろ過し

て得られたろ液に飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) を加え、 CHCl_3 (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (33.6 mg, 理論値 33.5 mg) をシリカゲル (10 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 q (90 : 9 : 1) 溶出部より **109a**, **108a** の混合物 (27.9 mg) を得た。そこで、再度シリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 (150 : 9 : 1) 溶出部より **108a** (3.1 mg, 収率 10%)、**109a** (22.2 mg, 収率 66%) を得た。

(6*R**, 11*aS**)-6-(Aminomethyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,2,3,6,11,11*a*-hexahydro-4*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (**109a**)

109a : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.43 (1H, dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 6-H), 3.79 (3H, s, 7- OCH_3), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.53 (1H, d, J = 16.5 Hz, 3-H), 3.40 (1H, m 11*a*-H), 3.05 (1H, dd, J = 14.2, 2.5 Hz, 11-H), 3.02 (1H, dd, J = 12.6, 4.5 Hz, 12-H), 3.02 (1H, d, J = 10.8 Hz, 1-H), 2.97 (1H, d, J = 16.5 Hz, 3-H), 2.69 (1H, br dd, J = 12.6, 6.5 Hz, 12-H), 2.34 (1H, t, J = 10.8 Hz, 1-H), 2.34 (3H, s, *N*- CH_3), 2.30 (1H, dd, J = 14.2, 13.1 Hz, 11-H), 2.14 (3H, s, 9- CH_3).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.8 (s, C-4), 150.0 (s, C-8), 147.2 (s, C-10), 143.6 (s, C-7), 125.5 (s, C-6*a*), 118.8 (s, C-10*a* or C-9), 118.5 (s, C-10*a* or C-9), 60.8 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3),

59.2 (t, C-3), 58.2 (t, C-1), 54.2 (d, C-11a), 52.4 (d, C-6), 47.4 (t, C-12), 45.0 (q, *N*-CH₃), 26.9 (t, C-11), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3360, 2940, 2789, 1636, 1585, 1462, 1422, 1350, 1119, 1067.

LR-MS (FAB⁺) : 336 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₇H₂₆N₃O₄, 336.1923. Found : 336.1917.

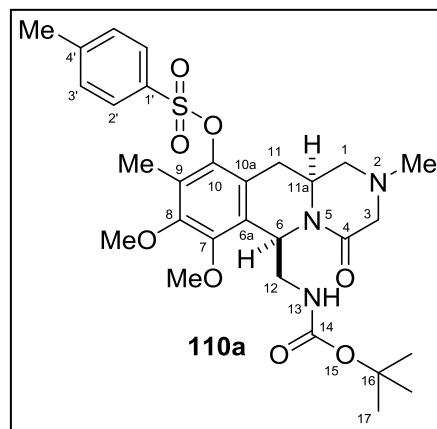
(6*R**,11a*S**)-6-(((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate
(110a)

107a (4.32 g, 8.83 mmol) の CH₃CN (130 mL) 溶液に室温にて Boc₂O (2.43 mL, 10.6 mmol) を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認し、後処理を開始した。反応液に氷冷下、水 (500 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl₃ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (5.96 g, 理論値 5.20 g) をシリカゲル (160 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より **110a** (4.80 g, 収率 92%)を得た。

110a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (2H,

d, *J* = 8.3 Hz, 2'-H₂), 7.39 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 3'-H₂), 5.17 (1H, t,



$J = 5.9$ Hz, 6-H), 4.97 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, N -H), 3.89 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.51 (1H, dt, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 12-H), 3.50 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, 3-H), 3.35 (1H, m, 11a-H), 3.24 (1H, dt, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 12-H), 2.95 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, 3-H), around 2.83 (1H, m 1-H overlapped with 11-H), 2.79 (1H, dd, $J = 13.2, 1.0$ Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), around 2.32 (1H, m 11-H overlapped with N -CH₃), 2.32 (3H, s, N -CH₃), 2.21 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, 1-H), 1.93 (3H, s, 9-CH₃), 1.39 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.0 (s, C-4), 155.9 (s, C-14), 150.1 (s, C-8), 148.3 (s, C-7), 145.6 (s, C-4'), 140.8 (s, C-10), 133.4 (s, C-1'), 130.0 (d, C-3'), 128.4 (d, C-2'), 126.7 (s, C-9), 126.5 (s, C-6a), 126.2 (s, C-10a), 78.9 (s, C-16), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 59.1 (t, C-3), 58.0 (t, C-1), 53.9 (d, C-11a), 49.4 (d, C-6), 45.7 (t, C-12), 45.0 (q, N -CH₃), 28.4 (q, C-17), 27.9 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃), 10.7 (q, 9-CH₃).
 FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3325, 2974, 2941, 2787, 1713, 1647, 1510, 1464, 1366, 1179, 1055.
 EI-MS m/z (%) : 589 (M⁺, 12), 459 (100), 431 (73), 305 (8), 277 (8).
 HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₃₉N₃O₈S, 589.2458. Found : 589.2456.

110a → 111a (Mg/MeOH を用いたトシル基の脱保護)

110a (58.9 mg, 0.1 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に Mg (121.5 mg, 5 mmol) を加えて攪拌を開始した。室温にて 1 時間後の TLC を展開したところ原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液

に飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) を加え、 CHCl_3 (30 mL x 3)抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗淨、乾燥、溶媒留去。残渣 (61.0 mg, 理論値 43.5 mg) をシリカゲル (11 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 :MeOH (20:1) 溶出部より **111a** (40.1 mg, 収率 92%) を得た。

Tert-butyl

(((6*R**,11a*S**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)carbamate (**111a**)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, 6-H), 5.08 (1H, br s, *N*-H), 3.81 (3H, s, 7- OCH_3), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.54 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, 3-H), 3.40-3.52 (2H, m, 12-H and 11a-H), 3.24 (1H, dt, $J = 13.1, 5.7$ Hz, 12-H), 3.04 (1H, dd, $J = 15.1, 2.9$ Hz, 11-H), around 3.00 (1H, m 1-H overlapped with 3-H), 3.00 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, 3-H), 2.41 (1H, dd, $J = 15.1, 13.2$ Hz, 11-H), around 2.34 (1H, m 1-H, overlapped with *N*- CH_3), 2.34 (3H, s, *N*- CH_3), 2.15 (3H, s, 9- CH_3), 1.37 (3H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.0 (s, C-4), 156.1 (s, C-14), 149.8 (s, C-8), 146.6 (s, C-10), 143.5 (s, C-7), 125.5 (s, C-6a), 118.0 (s, C-10a), 118.0 (s, C-9), 78.9 (s, C-16), 60.8 (q, 7- OCH_3), 60.2 (q, 8- OCH_3), 59.1 (t, C-3), 58.2 (t, C-1), 51.2 (d, C-11a), 49.3 (d, C-6), 46.0 (t, C-12), 45.0 (q, *N*- CH_3), 28.4 (q, C-17), 26.1 (t, C-11), 9.1 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2976, 2941, 2791, 1709, 1636, 1510,

1464, 1366, 1252, 1167, 1070.

EI-MS m/z (%) : 435 (M^+ , 16), 305 (95), 277 (100).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{22}H_{33}N_3O_6$, 435.2369. Found : 435.2367.

111a に対するシアノ化

111a (108.0 mg, 0.25 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、氷冷下 Red-Al® (70% Toluene 溶液, 1.77 mL, 6.25 mmol) を加えた。室温にて 1 時間攪拌後、TLC にて原料の消失を確認した。(この際、TLC プレートをアンモニアをかざしてから展開しないと、多数スポットが出現してしまうので注意が必要)。次いで、0.5 N / KCN 水溶液 (130.2 mg / 4.0 mL)、酢酸 (1.58 mL, 27.5 mmol) の順にゆっくりと加えた。KCN 水溶液を加えてから 30 分後、新たなスポットを 2 つ確認したので後処理を開始した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液 (50 mL) と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50 mL) 加えて反応を停止させ、 $CHCl_3$ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (187.9 mg, 理論値 111.5 mg) をシリカゲル (17 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : Benzene : MeOH (70 : 30 : 1.5) 溶出部より **113a** (56.8 mg, 収率 51%) を得た。また、同溶出部より **112a** (40.1 mg, 収率 36%) を得た。

Tert-butyl

(((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-di-

methyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)carbamate (112a)

112a : 無色アモルファス

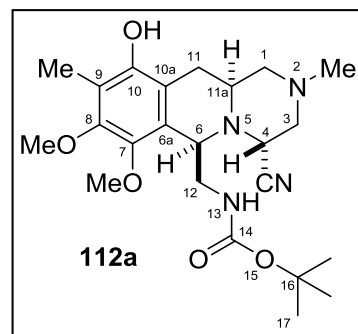
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.76 (1H, br s, 10-OH), 4.53 (1H, br t, *J* = 6.1 Hz, *N*-H), 4.17 (1H, br s, 4-H), 4.11 (1H, br s, 6-H), 3.83 (3H, s, 7-OCH₃), 3.80 (3H, s, 8-OCH₃), 3.44 (1H, ddd, *J* = 15.7, 6.1, 4.6 Hz, 12-H), 3.36 (1H, ddd, *J* = 15.7, 6.1, 2.3 Hz, 12-H), 3.03 (1H, br d, *J* = 11.5 Hz, 3-H), 2.92 (1H, br d, *J* = 10.5 Hz, 1-H), 2.84 (1H, m, 11a-H, overlapped with 11-H), 2.81 (1H, dd, *J* = 15.1, 2.5 Hz, 11-H), 2.39 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 3-H), 2.33 (3H, s, *N*-CH₃), 2.15 (1H, dd, *J* = 15.1, 12.6 Hz, 11-H), 2.15 (3H, s, 9-CH₃), 1.89 (1H, t, *J* = 10.5 Hz, 1-H), 1.37 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.4 (s, C-14), 149.7 (s, C-8), 146.3 (s, C-10), 143.5 (s, C-7), 125.9 (s, C-6a), 118.0 (s, 4-CN), 117.6 (s, C-10a), 116.2 (s, C-9), 78.9 (s, C-16), 61.2 (t, C-1), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 57.8 (d, C-6), 56.7 (t, C-3), 52.2 (d, C-4), 51.2 (d, C-11a), 45.8 (q, *N*-CH₃), 43.8 (t, C-12), 28.4 (q, C-17), 27.5 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3379, 2938, 2226, 2193, 1697, 1462, 1366, 1354, 1275, 1252, 1167, 1119, 1067.

LR-MS (FAB⁺) : 447 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₃H₃₅N₄O₅, 447.2608. Found :



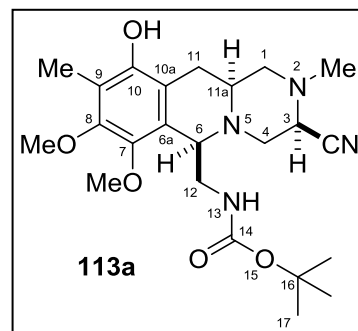
447.2613.

Tert-butyl

(((3*R*,6*R*,11*aS*)-3-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)carbamate (**113a**)

113a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.09 (1H, br dd, *J* = 7.6, 3.7 Hz, *N*-H), 4.58 (1H, br s, 10-OH), 3.89 (3H, s, 7-OCH₃), 3.86 (1H, t, *J* = 3.7 Hz, 6-H), 3.80 (1H, br s, 3-H), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.53 (1H, ddd, *J* = 12.5, 7.6, 3.7



Hz, 12-H), 3.23 (1H, dt, *J* = 12.5, 3.7 Hz, 12-H), 3.22 (1H, br d, *J* = 9.2 Hz, 4-H), 2.82 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 4-H), 2.79 (1H, m, 1-H, overlapped with 4-H and 11-H), 2.75 (1H, dd, *J* = 15.1, 1.8 Hz, 11-H), 2.49 (1H, br t, *J* = 11.4 Hz, 11*a*-H), 2.43 (3H, s, *N*-CH₃), 2.37 (1H, t, *J* = 11.4 Hz, 1-H), 2.23 (1H, dd, *J* = 15.1, 11.4 Hz, 11-H), 2.12 (3H, s, 9-CH₃), 1.28 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.0 (s, C-14), 149.3 (s, C-8), 145.9 (s, C-10), 143.9 (s, C-7), 125.9 (s, C6*a*), 117.5 (s, C-10*a*), 115.9 (s, 3-CN), 115.8 (s, C-9), 78.5 (s, C-16*a*), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 58.5 (d, C-6), 56.9 (t, C-1), 55.1 (d, C-3), 54.9 (d, C-11*a*), 54.5 (t, C-4), 44.9 (t, C-12), 43.5 (q, *N*-CH₃), 28.2 (q, C-17), 27.1 (t, C-11), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 2938, 2226, 1695, 1503, 1460, 1352, 1254, 1163, 1067.

LR-MS (FAB⁺) : 447 [M+H]⁺.

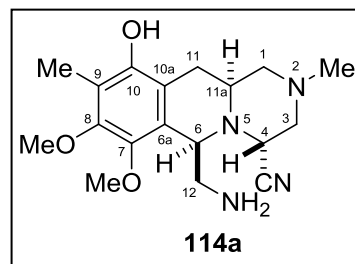
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$, 447.2608. Found : 447.2616.

(4*R**,6*R**,11*aS**)-6-(Aminomethyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile (114a)

112a (107.0 mg, 0.24 mmol) を 35mL のナス型フラスコに入れ、室温にて 4N / HCl in AcOEt (6 mL) を加えた。10 分後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を減圧濃縮して得た残留物を CHCl_3 (50 mL) で希釈後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) を加え、 CHCl_3 (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (96.5 mg, 理論値 83.0 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 (150 : 9 : 1) 溶出部より **114a** (65.6 mg, 収率 79 %) を得た。

114a : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.11 (1H, t, J = 3.2 Hz, 6-H), 4.07 (1H, t, J = 2.6 Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 2.06 (1H, dt, J = 11.3, 2.6 Hz, 3-H), 2.94 (1H, dt, J = 10.3, 2.1 Hz, 1-H), 2.80-2.90 (4H, m 11-H, 11*a*-H, and



12-H x 2), 2.39 (1H, dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 3-H), 2.35 (3H, s, N -CH₃), 2.17 (1H, dd, $J = 15.4, 11.7$ Hz, 11-H), 2.10 (3H, s, 9-CH₃), 1.95 (1H, t, $J = 10.3$ Hz, 1-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.7 (s, C-8), 146.7 (s, C-10), 143.1 (s, C-7), 125.9 (s, C-6a), 118.4 (s, C-10a), 117.7 (s, 4-CN), 116.6 (s, C-9), 61.2 (t, C-1), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃), 59.4 (d, C-6), 56.9 (t, C-3), 52.6 (d, C-4), 51.7 (d, C-11a), 45.7 (q, N -CH₃), 45.4 (t, C-12), 27.7 (t, C-11), 9.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3354, 2940, 2833, 2226, 1587, 1460, 1352, 1159, 1119, 1067, 1005, 980.

LR-MS (FAB⁺) : 347 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₈H₂₆N₄O₃, 347.2084. Found : 347.2082.

N-(((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)-2-oxopropanamide (115a)

114a (20.8 mg, 0.06 mmol) CH₂Cl₂ (6 mL) 懸濁液に、攪拌しながら 0 °C にて Et₃N / CH₂Cl₂ (120 μ L, 0.5 mol/L), ピルビン酸クロリド / CH₂Cl₂ (120 μ L, 0.5 mol/L) を加え、室温に戻した。10 分後の TLC にて原料の消失を確認し、30 分後に反応を停止させた。反応液に水 (20 mL) を加え CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (26.9 mg, 理論値, 25.0 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製し

て AcOEt : CHCl₃ (1 : 1) 溶出部より **115a** (21.2 mg, 収率 85%) を得た。

115a : 無色アモルファス

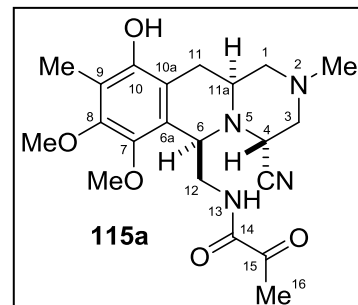
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 (1H, br t, *J* = 5.9 Hz, *N*-H), 4.71 (1H, br s, 10-OH), 4.23 (1H, dd, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 6-H), 4.11 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), 3.80 (3H, s, 8-OCH₃), 3.61 (1H, ddd, *J* = 13.6, 5.9, 2.9 Hz, 12-H), 3.44 (1H, dt, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 12-H), 3.05 (1H, dt, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 3-H), 2.93 (1H, dt, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1-H), 2.85 (1H, tt, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 11a-H), 2.83 (1H, dd, *J* = 15.1, 2.9 Hz, 11-H), 2.40 (3H, s, NHCOCOCH₃), 2.38 (1H, dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 3-H), 2.34 (3H, s, *N*-CH₃), 2.15 (3H, s, 9-CH₃), 2.12 (1H, dd, *J* = 15.1, 10.8 Hz, 11-H), 1.89 (1H, t, *J* = 10.8 Hz, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.1 (s, C-15), 160.4 (s, C-14), 149.8 (s, C-8), 146.5 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 125.4 (s, c-6a), 117.6 (s, 4-CN), 117.3 (s, C-10a), 116.7 (s, C-9), 61.1 (t, C-1), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.4 (q, 8-OCH₃), 56.9 (d, C-6), 56.8 (t, C-3), 52.5 (d, C-4), 51.7 (d, C-11a), 45.7 (q, *N*-CH₃), 43.5 (t, C-12), 27.2 (t, C-11), 24.5 (q, C-16), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3323, 2940, 2837, 2228, 2193, 1721, 1682, 1462, 1356, 1167, 1119, 1069, 978.

LR-MS (FAB⁺) : 417 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₁H₂₈N₄O₅, 417.2138. Found :



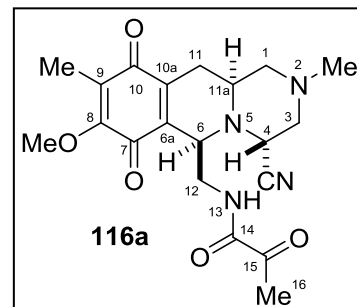
417.2133.

N-(((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)-2-oxopropanamide (116a)

115a (16.6 mg, 0.04 mmol) の CH₃CN (6 mL) 溶液に CAN (54.8 mg, 0.1 mmol) の H₂O (1.0 mL) 溶液を −17 °C にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させたのち AcOEt (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (24.7 mg, 理論値 16.0 mg) をシリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (40 : 1) 溶出部より **116a** (16.1 mg, 定量的収率) を得た。

116a : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.10 (1H, br dd *J* = 8.9, 4.1 Hz, *N*-H), 4.16 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 4.08 (3H, s, 8-OCH₃), 4.02 (1H, m, 6-H), 3.89 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.9, 1.6 Hz, 12-H), 3.35 (1H, dt, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 12-H),



3.09 (1H, dt, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 3-H), 2.95 (1H, dt, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1-H), 2.78 (1H, tt, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 11*a*-H), 2.73 (1H, ddd, *J* = 18.2, 2.8, 1.3 Hz, 11-H), 2.37 (3H, s, NHCOCOCH₃), around 2.36-2.37 (1H, m, 3-H), 2.36 (3H, s, *N*-CH₃), 1.94 (3H, s, 9-CH₃), 1.89 (1H, t, *J* = 11.0 Hz, 1-H), 1.83 (1H, ddd, *J* = 18.2, 11.0, 3.0

Hz, 11-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.7 (s, C-15), 185.9 (s, C-10), 181.1 (s, C-7), 160.5 (s, C-14), 156.3 (s, C-8), 140.8 (s, C-10a), 136.7 (s, C-6a), 127.7 (s, C-9), 116.8 (s, 4-CN), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.5 (t, C-1), 56.7 (d, C-6), 56.6 (t, C-3), 50.9 (d, C-4), 50.1 (d, C-11a), 45.5 (q, *N*-CH₃), 39.9 (t, C-12), 26.1 (t, C-11), 24.4 (q, C-16), 8.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3381, 2947, 2851, 2809, 2228, 1722, 1684, 1655, 1639, 1620, 1526, 1252, 1233, 1171, 964.

EI-MS m/z (%) : 400 (M^+ , 3), 373 (6), 300 (100), 273 (29), 257 (13), 204 (13).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$, 400.1747. Found : 400.1743.

104b の合成 (光延反応を利用)

(6*S**,11a*S**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-2-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (104b)

81b (33.1 mg, 0.05 mmol), フタルイミド (36.8 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (65.6 mg, 0.25 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、氷冷下 DEAD (40%トルエン溶液, 114 μL , 0.25 mmol) を加え、室温に戻し 1 時間攪拌したのち、後処理を開始した。反応液に氷冷下水 (30 mL) を入れて反応を停止、 CH_2Cl_2 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、

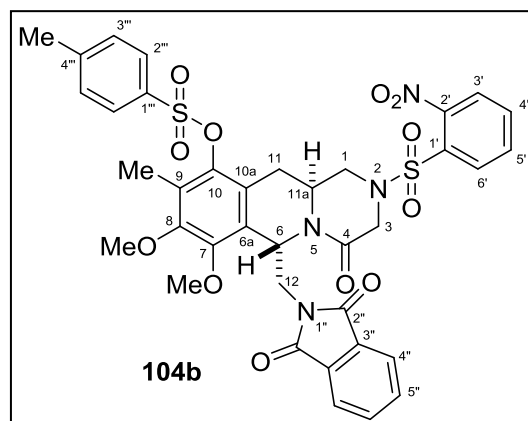
飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (199.6 mg, 理論値, 39.5 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : AcOEt (20 : 1) 溶出部より **104b** 含有フラクション (56.7 mg) を得た。得られたフラクションの NMR 測定を行なったところ不純物の混入が見られたため再度シリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より、目的物 **104b** (37.5 mg, 収率 95%) を得た。

104b : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

7.93 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 3'-H), 7.89 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 2'''-H₂), 7.79 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4''-H₂), 7.75 (1H, td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 4' or 5'-H), 7.70 (1H, td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 4' or 5'-H), 7.68 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 5'-H₂), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 6'-H), 7.43 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 3'''-H), 6.03 (1H, dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 6-H), 4.36 (1H, dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 12-H), 4.10 (1H, dd, *J* = 16.5, 2.3 Hz, 3-H), 4.08 (3H, s, 7-OCH₃), 4.00 (1H, dt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 11a-H), 3.89 (1H, dd, *J* = 13.9, 11.1 Hz, 12-H), around 3.84 (1H, m, 1-H), 3.84 (3H, s, 8-OCH₃), 3.46 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1-H), 3.34 (1H, d, *J* = 16.5, 3-H), 2.86 (1H, dd, *J* = 16.8, 12.1 Hz, 11-H), 2.66 (1H, dd, *J* = 16.8, 3.9 Hz, 11-H), 2.50 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.16 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.4 (s, C-2''), 163.1 (s, C-4),



150.2 (s, C-8), 148.7 (s, C-7), 148.3 (s, C-2'), 145.9 (s, C-4''),
142.5 (s, C-10), 134.2 (d, C-4' or C-5'), 134.0 (d, C-5''), 133.5 (s,
C-1''), 131.9 (d, C-4' or C-5'), 131.9 (s, C-3''), 131.1 (d, C-3'),
130.7 (s, C-1'), 130.2 (d, C-3''), 128.0 (d, C-2''), 127.7 (s, C-9),
124.4 (s, C-10a or C-6a), 124.4 (d, C-6'), 124.1 (s, C-10a or C-6a),
123.2 (d, C-4''), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 49.2 (d, C-6),
48.6 (t, C-3), 47.6 (d, C-11a), 46.3 (t, C-1), 38.6 (t, C-12), 28.5 (t,
C-11), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 11.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3620, 3468, 2943, 2805, 1771, 1719, 1653,
1466, 1393, 1360, 1175, 1051.

LR-MS (FAB⁺) : 791 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₃₇H₃₅N₄O₁₂S₂, 791.1693. Found :
791.1690.

104b の合成 (Pictet-Spengler 反応を利用)

74 (930 mg, 1.5 mmol) の CH₂Cl₂ (4.5 mL) 溶液に室温にて
TMSCl (249 μL, 1.95 mmol)、Et₃N (272 μL, 1.95 mmol) をそれぞ
れ加えた。同温にて 1 時間攪拌後、アセタール (396 mg, 1.8 mmol),
TMSOTf (1.36 mL, 7.5 mmol) をゆっくり加えた。1 時間後、TLC
にて原料の消失を確認した。8 時間後、中間体の消失を確認したの
で後処理を開始した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100
mL) を加え反応を停止させ CHCl₃ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合
わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.35 g,
理論値 1.185 g) をシリカゲル (40 g) のカラムクロマトにて精製

して CHCl_3 溶出部より **104b** (1.195 g, 定量的収率) を得た。

フタロイルアセトアルデヒドジメチルアセタール (**117**)の合成

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (4.29 mL, 40 mmol) 及び無水フタル酸 (5.92 g, 40 mmol) の Toluene (100 mL) 懸濁液を外浴 130 °C に昇温し 3 時間加熱還流した。3 時間後、エバポレーターにてトルエンを減圧留去し、残留物 (12.5 g) を得た。得られた残渣をシリカゲル (200 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (10 : 1) 溶出部よりフタロイルアセトアルデヒドジメチルアセタール (8.1 g, 収率, 86%) を得た。

フタロイルアセトアルデヒドジメチルアセタール : 無色アモルファス

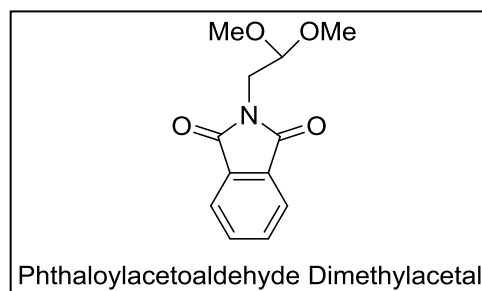
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ :

7.83-7.88 (2H, m, NPh tCH_2 -2,5),

7.69-7.75 (2H, m, NPh tCH_2 -3,4),

4.77 (1H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}$),

3.83 (2H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, N-CH_2), 3.39 (6H, s, OMe x 2).



(文献値 ³³⁾ Bhuyan J., *et. al.*,)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.83-7.88 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 4.77 (1H, t), 3.83 (2H, d), 3.38 (6H, s).

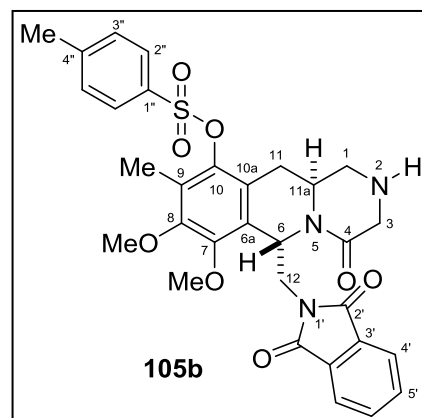
(6*S**,11*aS**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]-

isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (105b)

104b (2.37 g, 3 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、室温にて K_2CO_3 (3.30 g, 24 mmol) を加え、懸濁液としたのちにチオフェノール (1.23 mL, 12 mmol) を加えた。30 分後の TLC にて原料の消失を確認し、1 時間後反応を停止させた。反応液に水 (500 mL) を加えたのち、エーテル (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.90 g, 理論値 1.82 g) をシリカゲル (30 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) 溶出部より **105b** (1.58 g, 収率 87%) を得た。

105b : 淡黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2''-H₂), 7.85 (2H, dd, $J = 5.5$, 3.2 Hz, 4'-H₂), 7.71 (2H, dd, $J = 5.5$, 3.2 Hz, 5'-H₂), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3''-H₂), 6.16 (1H, dd, $J = 10.8$, 3.3 Hz, 6-H), 4.29 (1H, dd, $J = 13.8$, 3.3 Hz,



12-H), 4.09 (3H, s, 7-OCH₃), 3.94 (1H, m, 11a-H), 3.89 (1H, dd, $J = 13.8$, 10.8 Hz, 12-H), 3.82 (3H, s, 8-OCH₃), 3.34 (1H, dd, $J = 13.6$, 4.8 Hz, 1-H), 3.29 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.11 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 2.85 (1H, dd, $J = 13.6$, 3.8 Hz, 1-H), 2.76 (1H, dd, $J = 16.6$, 3.7 Hz, 11-H), 2.63 (1H, dd, $J = 16.6$, 12.0 Hz, 11-H), 2.49 (3H, s, 4''-CH₃), 1.97 (3H, s, 9-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.6 (s, C-2'), 167.8 (s, C-4), 150.1 (s, C-8), 148.8 (s, C-7), 145.6 (s, C-4''), 142.5 (s, C-10),

134.0 (s, C-1''), 134.0 (d, C-5'), 132.0 (s, C-3'), 129.9 (d, C-3''), 128.2 (d, C-2''), 127.0 (s, C-9), 124.9 (s, C-6a), 124.6 (s, C-10a), 123.2 (d, C-4'), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 8-OCH₃), 50.1 (t, C-3), 48.0 (d, C-6), 47.2 (t, C-1), 47.1 (d, C-11a), 38.8 (t, C-12), 29.2 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3468, 2943, 2853, 1773, 1717, 1651, 1466, 1395, 1192, 1177.

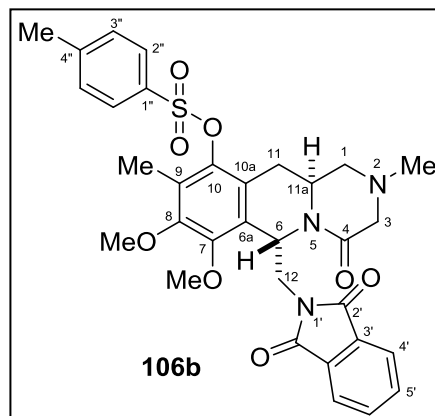
EI-MS *m/z* (%) : 605 (M⁺, 2), 445 (100), 417 (43), 291 (12), 263 (9), 220 (19), 204 (10).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₁H₃₁N₃O₈S, 605.1832. Found : 605.1831.

(6*S**,11*aS**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (106b)

105b (1.21 g, 2 mmol) のギ酸 (15 mL) 溶液を外浴 60 °C に昇温後、37% ホルマリン (17 mL) を加え、70 °C に昇温して加熱攪拌を開始した。1 時間後、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を氷冷した 5%NH₃ 水溶液 (500 mL) にあけてギ酸を中和したのち、分液ロートに移し CH₂Cl₂ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.31 g, 理論値, 1.24 g) をシリカゲル (35 g) のラムクロマトにて精製して AcOEt :

Hexane (7 : 3) 溶出部より **106b** (1.10 g,



収率, 89%) を得た。

106b : 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (2H, d, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 4'-H₂), 7.85 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 2''-H₂), 7.70 (2H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 5'-H₂), 7.39 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 3''-H₂), 6.09 (1H, dd, $J = 10.8, 3.4$ Hz, 6-H), 4.32 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 12-H), 4.08 (3H, s, 7-OCH₃), around 3.89 (1H, m, 11a-H, overlapped with 12-H), 3.89 (1H, dd, $J = 13.8, 10.8$ Hz, 12-H), 3.82 (3H, s, 8-OCH₃), 3.14 (1H, br d, $J = 16.3$ Hz, 3-H), 2.88 (1H, dd, $J = 16.3, 12.4$ Hz, 11-H), 2.66 (1H, br dd, $J = 16.3, 3.0$ Hz, 11-H), 2.64 (2H, m 1-H₂), 2.48 (3H, s, 4''-CH₃), 2.42 (1H, br d, $J = 16.3$ Hz, 3-H), 2.23 (3H, br s, *N*-CH₃), 1.99 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3 (s, C-2'), 166.6 (s, C-4), 149.9 (s, C-8), 148.8 (s, C-7), 145.3 (s, C-4''), 142.6 (s, C-10), 134.1 (s, C-1''), 133.8 (d, C-5'), 132.1 (s, C-3'), 129.8 (d, C-3''), 128.1 (d, C-2''), 126.9 (s, C-9), 125.6 (s, C-10a), 124.9 (s, C-6a), 123.1 (d, C-4'), 60.5 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 59.2 (t, C-3), 55.5 (t, C-1), 48.1 (d, C-6), 47.2 (d, C-11a), 45.1 (q, *N*-CH₃), 38.6 (t, C-12), 29.7 (t, C-11), 21.7 (q, 4''-CH₃), 10.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2945, 1771, 1717, 1653, 1466, 1393, 1360, 1175, 1051.

EI-MS m/z (%) : 619 (M^+ , 22), 459 (100), 431 (86), 305 (18), 277 (17).

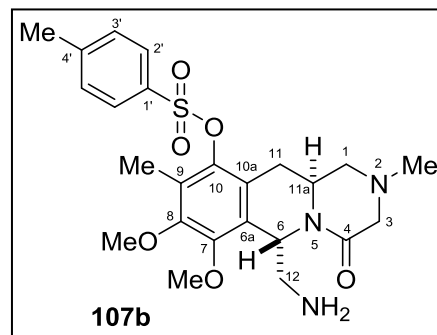
HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$, 619.1988. Found : 619.1985.

(6*S**,11*aS**)-6-(Aminomethyl)-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-10-yl 4-methylbenzenesulfonate (107b)

106b (3.71 g, 6 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、室温にて攪拌しながら、ヒドラジノー水和物 (3 mL) を加え、外浴 110 °C に昇温し 1 時間加熱還流した。反応液をエバポレーターにて濃縮し、ベンゼン (500 mL) にて希釈し、1N / HCl 水溶液 (500 mL) にて抽出を行った。得られた水層を 5%NH₃ 水溶液にて pH 9 にした後、CHCl₃ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (3.05 g 理論値 2.93 g) をシリカゲル (80 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (120 : 9 : 1) 溶出部より **107b** (2.81 g, 収率, 96%) を得た。

107b : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 2'-H₂), 7.38 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 3'-H₂), 5.81 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.7 Hz, 6-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.69 (1H, m, 11*a*-H),



3.25 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, 3-H), 3.18 (1H, dd, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 12-H), 3.03 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, 3-H), 2.68-2.85 (1H, m, 1-H, overlapped with 11-H and 12-H), 2.81 (1H, dd, *J* = 16.7, 11.4 Hz, 11-H), 2.75 (1H, dd, 13.8, 10.1 Hz, 12-H), 2.70 (1H, dd, *J* = 16.7, 4.4 Hz, 11-H), 2.54 (1H, dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1-H), 2.49 (3H, s, 4'-CH₃), 2.31 (3H, s, *N*-CH₃), 1.94 (3H, s, 9-CH₃), 1.84 (2H, br s,

N-H₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.5 (s, C-3), 149.6 (s, C-8), 148.2 (s, C-7), 145.3 (s, C-4'), 142.4 (s, C-10), 134.0 (s, C-1'), 129.8 (d, C-3'), 128.0 (d, C-2'), 126.4 (s, C-6a), 126.1 (s, C-9), 124.2 (s, C-10a), 60.4 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 59.5 (t, C-3), 56.8 (t, C-1), 51.3 (d, C-6), 46.8 (d, C-11a), 45.1 (q, *N*-CH₃), 44.9 (t, C-12), 29.5 (t, C-11), 21.7 (q, 4'-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3375, 2943, 2841, 2795, 1651, 1412, 1369, 1339, 1250, 1192, 1177, 1086, 1049.

LR-MS (FAB⁺) : 490 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₄H₃₂N₃O₆S, 490.2012. Found : 490.2012.

(6*S**,11a*S**)-6-(Aminomethyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,2,3,6,11,11a-hexahydro-4*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (109b)

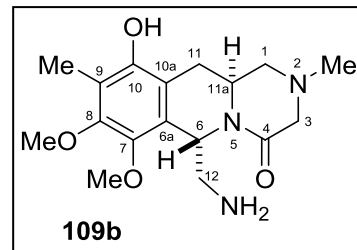
107b (2.93 g, 6 mg) の EtOH (90 mL) 溶液に、ヒドラジンー水和物 (180 mL) を加え外浴 110 °C にて加熱還流を開始した。TLC にて反応を追跡し、12 時間後に原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を放冷し、室温にて飽和 NH₄Cl 水溶液 (500 mL) を加え CHCl₃ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (2.66 g, 理論値, 2.01 g) をシリカゲル (50 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ :

MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (90 : 9 : 1) 溶出部より **109b** (1.83 g, 収率,

91%) を得た。

109b : 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 6.34 (1H, dd, $J = 10.1, 3.9$ Hz, 6-H), 3.97 (1H, m, 11a-H), 3.83 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.52 (1H, dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 12-H), 3.46



(1H, dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 3-H), 3.27 (1H, dd, $J = 16.4, 11.4$ Hz, 11-H), 3.13 (1H, dd, $J = 13.5, 10.1$ Hz, 12-H), 3.07 (1H, dd, $J = 16.4, 4.4$ Hz, 11-H), 3.02 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, 3-H), 2.68 (1H, br dd, $J = 12.0, 1.8$ Hz, 1-H), 2.64 (1H, dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1-H), 2.43 (3H, s, 9-CH₃), 2.16 (3H, s, N-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 166.4 (s, C-4), 149.5 (s, C-10), around 149.0 (s, C-8, overlapped with solvent residual signals), 142.4 (s, C-7), 125.7 (s, C-6a), 117.4 (s, C-10a), 117.1 (s, C-9), 59.6 (q, 7-OCH₃), 59.3 (t, C-3), 59.2 (q, 8-OCH₃), 56.2 (t, C-1), 51.0 (d, C-6), 46.4 (d, C-11a), 44.8 (t, C-12), 44.2 (q, N-CH₃), 29.1 (t, C-11), 9.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3356, 3198, 2943, 1638, 1458, 1258, 1082, 1065.

LR-MS (FAB⁺) : 336 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$, 336.1923. Found : 336.1921.

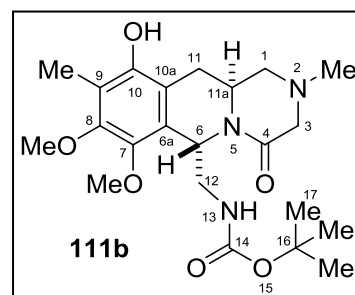
Tert-Butyl

(((6*S**,11*aS**)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)carbamate (111b)

109b (195.6 mg, 0.4 mmol) の (5 mL) 溶液に室温にて Boc_2O (138 μL , 0.6 mmol) を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) を加えて反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (263.5 mg, 理論値 235.6 mg) をシリカゲル (10 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 1) 溶出部より、目的物 **111b** (235.9 mg, 定量的収率) を得た。

111b : 淡黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 10.09 (1H, s, 10-OH), 8.00 (1H, br t, $J = 4.7$ Hz, $N\text{-H}$), 6.42 (1H, dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 6-H), 4.36 (1H, m, 11*a*-H), 4.00 (1H, ddd, $J = 14.7, 10.8,$



4.7 Hz, 12-H), 3.84 (1H, dt, $J = 14.7, 4.7$ Hz, 12-H), 3.76 (3H, s, 7-OCH₃), 3.75 (3H, s, 8-OCH₃), 3.55 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, 3-H), 3.35 (1H, dd, $J = 16.4, 12.4$ Hz, 11-H), 3.07 (1H, dd, $J = 16.4, 3.2$ Hz, 11-H), 2.93 (1H, d, $J = 15.8$, 3-H), 2.74 (2H, br s, 1-H₂), 2.43 (3H, s, 9-CH₃), 2.12 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 1.52 (9H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 165.7 (s, C-4), 156.4 (s, C-14), 149.6 (s, C-10), 149.2 (s, C-8), 142.4 (s, C-7), 124.9 (s, C-6*a*), 118.1 (s, C-10*a*), 117.4 (s, C-9), 77.1 (s, C-16), 59.5 (q, 7-OCH₃),

59.5 (t, C-3), 59.2 (q, 8-OCH₃), 55.8 (t, C-1), 49.1 (d, C-6), 46.6 (d, C-11a), 44.4 (q, N-CH₃), 41.7 (t, C-12), 29.3 (t, C-11), 27.8 (q, C-17), 9.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3305, 2947, 1711, 1684, 1653, 1634, 1458, 1261, 1167.

EI-MS *m/z* (%) : 435 (M⁺, 18), 362 (6), 305 (100), 277 (96).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₃₃N₃O₆, 435.2369. Found : 435.2368.

111bに対するシアノ化

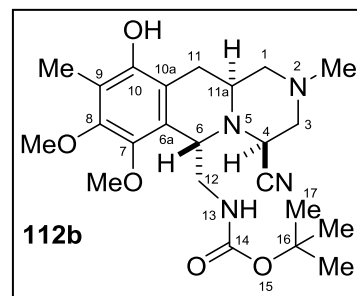
111ba (130.5 mg, 0.3 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、氷冷下 Red-Al®(70% Toluene 溶液, 2.12 mL, 7.5 mmol)を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失及び新たなメインスポットを確認した。ここで酢酸 (1.9 mL, 30 mmol) を同温度にて加えて試薬を分解した後、0.5 N / KCN 水溶液 (156.3 mg in 4.8 mL) をゆっくりと加えた。5 時間後に新たなスポットを 2 つ確認したので後処理を開始した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液 (300 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) 加えて反応を停止さ、CH₂Cl₂ (300 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 mL) 洗淨、乾燥、溶媒留去。残渣 (172.5 mg, 理論値 133.8 mg) をシリカゲル (15 g)のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より目的物 **112b** (81.0 mg, 収率 61%)を得た。また、同溶出部から得られた **113b** 含有フラクション(21.9 mg)を再度シリカゲル(11 g)のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane = (3 : 7) 溶出部より **113b** (12.7 mg, 収率 9%) を得た。

Tert-Butyl

(((4*S**,6*S**,11*aS**)-4-cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)carbamate (112b)

112b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 10.00 (1H, s, 10-OH), 7.30 (1H, t, *J* = 4.4 Hz, *N*-H), 4.48 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 6-H), 4.15 (1H, br s, 4-H), 3.92 (1H, dt, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 12-H),



3.90 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.77 (1H, dd, *J* = 16.2, 12.4 Hz, 11-H), 3.65-3.72 (2H, m, 12-H and 11*a*-H), 2.89 (1H, dd, *J* = 16.2, 12.4 Hz, 11-H), 2.84 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 3-H), 2.66 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 1-H), 2.39 (3H, s, 9-CH₃), 2.34 (2H, d, *J* = 10.9 Hz, 1-H and 3-H), 2.15 (3H, s, *N*-CH₃), 1.54 (9H, s, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ : 156.0 (s, C-14), 149.4 (s, C-10), 148.9 (s, C-8), 142.8 (s, C-7), 124.3 (s, C-6*a*), 120.5 (s, 4-CN), 119.0 (s, C-10*a*), 117.4 (s, C-9), 77.3 (s, C-16), 59.8 (q, 7-OCH₃), 59.6 (d, C-6), 59.3 (q, 8-OCH₃), 58.2 (t, C-1), 57.3 (t, C-3), 49.8 (d, C-4), 45.4 (q, *N*-CH₃), 42.5 (t, C-12), 27.8 (q, C-17), 23.3 (t, C-11), 9.3 (q, 9-CH₃). FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3383, 2940, 2851, 2806, 2224, 1688, 1460, 1256, 1171, 1074. LR-MS (FAB⁺) : 447 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₃H₃₅N₄O₅, 447.2608. Found : 447.2612.

Tert-Butyl

(((3*S**,6*S**,11*aS**)-3-cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)carbamate (113b)

113b : 無色プリズム晶 mp 211 - 212 °C (from MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.31 (1H, br s,

N-H), 4.70 (1H, s, 10-OH), 3.83 (3H, s,

7-OCH₃), around 3.82 (1H, m, 6-H,

overlapped with 7-OCH₃), 3.77 (3H, s,

8-OCH₃), 3.72 (1H, br s, 3-H), 3.62 (1H, ddd,

J = 13.5, 7.4, 4.4 Hz, 12-H), 3.38 (1H, m, 11*a*-H), 3.02 (1H, dd, *J*

= 17.2, 11.5 Hz, 11-H), 2.98-3.09 (1H, m, 12-H, overlapped with

4-H and 11-H), around 3.01 (1H, m 4-H, overlapped with 11-H

and 12-H), 2.81 (1H, dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1-H), 2.67 (1H, br d, *J*

= 9.6 Hz, 4-H), 2.65 (1H, br d, *J* = 11.7 Hz, 1-H), 2.42 (3H, s,

N-CH₃), 2.27 (1H, dd, *J* = 17.2, 5.5 Hz, 11-H), 2.14 (3H, s, 9-CH₃),

1.47 (9H, s, OC(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.0 (s,

C-14), 149.2 (s, C-8), 147.6 (s, C-10), 144.1 (s, C-7), 124.1 (s,

C-6*a*), 116.4 (s, C-9), 115.9 (s, 3-CN), 115.3 (s, C-10*a*), 79.1 (s,

C-16), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 59.5 (d, C-6), 54.8 (d,

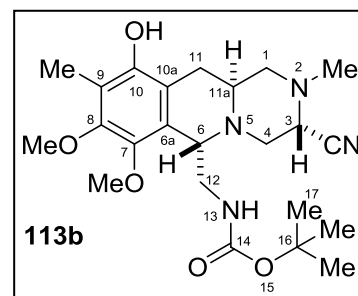
C-3), 53.8 (t, C-1), 49.3 (t, C-4), 44.8 (d, C-11*a*), 43.7 (q, *N*-CH₃),

42.1 (t, C-12), 28.4 (q, C-17), 19.0 (t, C-11), 8.7 (q, 9-CH₃). FT-IR

(KBr) cm⁻¹ : 3512, 3418, 2945, 2224, 2191, 1703, 1495, 1458,

1171, 1063. LR-MS (FAB⁺) : 447 [M+H]⁺. HR-MS (FAB⁺) : Calcd

for C₂₃H₃₅N₄O₅, 447.2608. Found : 447.2605. *Anal.* Calcd for



$C_{23}H_{34}N_4O_5$: C, 61.86; H, 7.67; N, 12.55 Found : C, 61.59; H, 7.65; N, 12.51.

113b の単結晶 X 線解析

項目	データ他
Formula	$C_{23}H_{34}N_4O_5$
Crystal system	monoclinic
a (Å)	10.0718 (2)
b (Å)	8.6324 (2)
c (Å)	13.7846 (3)
β	100.5271 (7)°
Cell Volume (Å ³)	1178.32 (4)
Z	2
d calcd. (g cm ⁻³)	1.258
Space group	P2 ₁
Radiation	CuK α (λ = 1.54187 Å)
2θ range	$2\theta < 136.4^\circ$
Observed reflines	21514
R value	$R = 0.032$, $R_w = 0.085$, and $R_1 = 0.032$ for $I > 2.0\sigma(I)$

112b の TFA による脱 Boc 化の検討

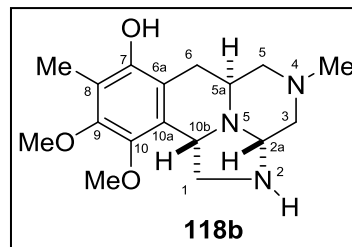
112b (21.8 mg, 0.05 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に TFA (0.5 mL) を加えて、室温にて攪拌を開始した。1 時間後、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30 mL) にあけ、5%MeOH 含有 $CHCl_3$ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (20.1 mg) をシリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 (90 : 9 : 1) 溶出部より **118b** (14.9 mg, 収率, 94%) を得た。

(2a*R*^{*}, 5a*S*^{*}, 10b*S*^{*})-9,10-Dimethoxy-4,8-dimethyl-2,2a,3,4,5,5a,6

,10b-octahydro-1*H*-2,2a1,4-
triazaceanthrylen-7-ol (118b)

118b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.03 (1H, br s, 7-OH), 4.01 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, 10b-H), 3.69 (1H, br s, 2a-H), 3.67 (3H, s, 10-OCH₃), 3.66 (3H, s, 9-OCH₃), 3.11 (1H, t,



J = 8.7 Hz, 1-H), 2.95 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, 3-H), 2.81 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, 1-H), 2.73 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, 5-H), 2.55 (1H, m, 5a-H), 2.55 (1H, dd, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 6-H), 2.38 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 3-H), 2.18 (3H, s, *N*-CH₃), 2.09 (1H, dd, *J* = 16.0, 12.1 Hz, 6-H), 2.02 (3H, s, 8-CH₃), 1.82 (1H, t, *J* = 10.4 Hz, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 148.8 (s, C-9), 148.1 (s, C-7), 142.9 (s, C-10), 128.0 (s, C-10a), 117.6 (s, C-6a), 116.4 (s, C-8), 74.7 (d, C-2a), 59.9 (q, 10-OCH₃ or 9-OCH₃), 59.7 (q, 10-OCH₃ or 9-OCH₃), 59.6 (t, C-5), 59.5 (d, C-10b), 54.8 (t, C-3), 50.4 (t, C-1), 47.2 (d, C-5a), 45.6 (q, *N*-CH₃), 27.9 (t, C-6), 9.4 (q, 8-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3229, 2936, 1460, 1418, 1277, 1119, 1065, 1051.

EI-MS *m/z* (%) : 319 (M⁺, 25), 318 (15), 290 (100), 289 (33), 261 (15), 246 (11), 233 (14). 220 (19).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₇H₂₅N₃O₃, 319.1896. Found : 319.1888.

112b のギ酸による脱 Boc 化の検討

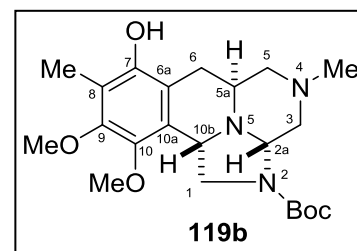
112b (13.1 mg, 0.03 mmol) の CH₂Cl₂ (2.5 mL) 溶液にギ酸(228 μL, 6 mmol)を加えて、攪拌を開始した。72 時間後、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を 5%NaHCO₃ 水溶液 (20 mL)にあげ、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水(20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (12.1 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (20 : 1) 溶出部より、**119b** (9.9 mg, 収率, 79%) を得た。

Tert-Butyl

(2aS*,5aS*,10bS*)-7-hydroxy-9,10-dimethoxy-4,8-dimethyl-1,2a,3,4,5,5a,6,10b-octahydro-2H-2,2a1,4-triazaaceanthrylene-2-carboxylate (**119b**)

119b : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4.61 (1H, br s, 2a4-H), 4.29 (1H, dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 10b-H), 3.82-4.07 (2H, m, 3-H and 1-H), 3.80 (3H, s, 10-OCH₃), 3.79 (3H, s,



9-OCH₃), 3.18 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, 1-H), 2.92 (2H, m, 5a-H and 5-H), 2.66 (1H, dd, *J* = 15.7, 2.7 Hz, 6-H), 2.47 (1H, br d, *J* = 11.4 Hz, 3-H), 2.36 (1H, dd, *J* = 15.7, 11.7 Hz, 6-H), 2.35 (3H, br s, *N*-CH₃), 2.15 (3H, s, 8-CH₃), 1.50 (9H, s, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 155.7 (s, NCO), 149.3 (s, C-9), 147.4 (s, C-7), 143.9 (s, C-10), 125.3 (s, C-10a), 117.0 (C-8 or C-6a), 116.7 (s, C-8 or C-6a), 80.1 (s, CO₂C(CH₃)₃), 73.9 (d, C-2a), 60.4 (q, 10-OCH₃), 60.2 (q, 9-OCH₃), 59.5 (t, C-5), 57.4 (d, C-10b),

54.6 (t, C-3), 49.9 (t, C-1), 49.0 (d, C-5a), 45.6 (q, *N*-CH₃), 28.5 (q, CO₂C(CH₃)₃), 28.0 (t, C-6), 8.9 (q, 8-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3367, 2933, 1697, 1464, 1368, 1344, 1169, 1121, 1067.

EI-MS *m/z* (%) : 419 (M⁺, 23), 289 (100), 261 (7).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₃₃N₃O₅, 419.2420. Found : 419.2415.

112b の塩酸による脱 Boc 化に続くアシル化

112b (43.5 mg, 0.1 mmol) を 25mL のナス型フラスコに入れ、4N/HCl in AcOEt (2 mL) を加えた。10 分後の TLC にて原料の消失と新たな 1 つのスポットを確認したのでダイアフラムポンプにて溶媒留去し、粘性の低い残留物 (45.6 mg, 理論値 38.2 mg) を得た。

上記のように得られた残渣の CH₂Cl₂ (10 mL) 懸濁液に 0 °C にて Et₃N / CH₂Cl₂ (400 μL, 0.5 mol/L), ピルビン酸クロリド in CH₂Cl₂ (200 μL, 0.5 mol/L) を加え、室温に戻してさらに攪拌を続けた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を水 (20 mL) にあけ CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (40.2 mg, 理論値, 41.6 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (100 : 1) 溶出部より 115b (18.7 mg, 収率 45%) を得た。

N-(((4*S**,6*S**,11*aS**)-4-Cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin

-6-yl)methyl)-2-oxopropanamide (115b)

115b : 無色プリズム晶 mp 165 - 165.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 (1H, br

t, *J* = 5.4 Hz, *N*-H), 4.61 (1H, br s, 10-OH),

4.05 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 6-H), 3.88

(3H, s, 7-OCH₃), 3.80 (1H, m, 4-H), 3.79

(1H, m, 12-H), 3.79 (3H, s, 8-OCH₃), 3.37 (1H, ddd, *J* = 11.7, 6.2,

4.6 Hz, 11a-H), around 3.25 (1H, m, 12-H, overlapped with

11-H), 3.25 (1H, dd, *J* = 17.0, 11.7 Hz, 11-H), 2.91 (1H, br d, *J* =

11.2 Hz, 3-H), 2.77 (1H, br d, *J* = 11. Hz, 1-H), 2.52 (1H, br dd, *J*

= 11.0, 3.1 Hz, 3-H), 2.49 (3H, s, 15-CH₃), 2.47 (1H, dd, *J* = 17.0,

6.2 Hz, 11-H), 2.44 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.6 Hz, 1-H), 2.37 (3H, s,

N-CH₃), 2.14 (3H, s, 9-CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ :

197.2 (s, C-15), 160.0 (s, C-14), 149.3 (s, C-8), 147.6 (s, C-10),

143.5 (s, C-7), 123.4 (s, C-6a or C-10a), 119.6 (s, 4-CN), 117.0 (s,

C-9), 116.6 (s, C-6a or C-10a), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.3 (q, 8-OCH₃),

58.7 (t, C-1), 58.5 (d, C-6), 57.8 (t, C-3), 50.2 (d, C-4), 46.0 (d,

C-11a), 45.9 (q, *N*-CH₃), 41.0 (t, C-12), 24.6 (q, C-16), 22.6 (t,

C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

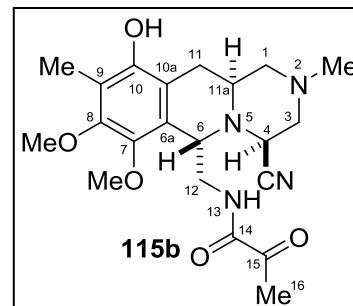
FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3385, 2940, 2228, 1722, 1682, 1458, 1355,

1173, 1074.

LR-MS (FAB⁺) : 417 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₁H₂₉N₄O₅, 417.2138. Found :

417.2143.



Anal. Calcd for $C_{21}H_{28}N_4O_5S \cdot 1/2 H_2O$: C, 59.28; H, 6.87; N, 13.17 Found : C, 59.38; H, 7.00; N, 13.17.

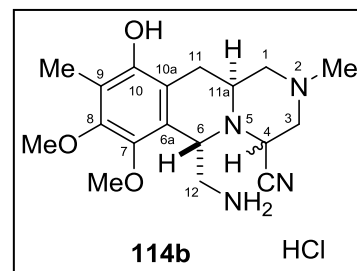
115bの単結晶X線解析

項目	データ
Formula	$C_{21}H_{28}N_4O_5$
Formula weight	416.48
Crystal system	triclinic
<i>a</i> (Å)	10.1364(2)
<i>b</i> (Å)	14.8177(3)
<i>c</i> (Å)	15.6824(3)
<i>V</i> (Å ³)	2227.50(7)
<i>Z</i>	4
<i>d</i> calcd. (g cm ⁻³)	1.242
Space group	P-1 (#2)
Radiation	CuKα (λ= 1.54187 Å)
2 θ range	2θ<136.5
Observed reflins	41356
<i>R</i> value	<i>R</i> = 0.0527, <i>R</i> _w = 0.1380, <i>R</i> ₁ = 0.0465 for <i>I</i> > 2.00σ(<i>I</i>)

(4*S*^{*},6*S*^{*},11*aS*^{*})-6-(Aminomethyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-carbonitrile hydrochloride (114b)

114b : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.45 (1H, br s, 10-OH), 8.28 (3H, br s, *N*-H₃⁺), 4.90 (1H, br s, 4-H), 4.41 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 6-H), 3.73 (3H, s, 7-OCH₃), 3.69 (3H, s,



8-OCH₃), around 3.60 (1H, m, 11*a*-H, overlapped with H₂O), 3.43 (4H, m 1-H₂ and 3-H₂), 3.14 (1H, dd, *J* = 17.4, 13.4 Hz, 11-H), 3.03 (1H, m, 12-H), 2.94 (1H, m, 12-H), 2.84 (3H, br s, *N*-CH₃), 2.52 (1H, dd, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 11-H), 2.06 (3H, s, 9-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 148.9 (s, C-8), 148.7 (s, C-10), 142.6 (s, C-7), 122.0 (s, C-6a or C-10a), 118.2 (s, C-6a or C-10a or 4-CN), 118.1 (s, C-6a or C-10a or 4-CN), 117.8 (s, C-9), 60.6 (q, 7-OCH₃), 60.0 (q, 8-OCH₃), 55.6 (d, C-6), 55.0 (t, C-1), 53.0 (t, C-1), 45.5 (d, C-4), 44.6 (q, *N*-CH₃), 43.4 (d, C-11a), around 39.5 (t, C-12), 20.9 (t, C-11), 9.6 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 3229, 2926, 2716, 2666, 2612, 1458, 1420, 1350, 1150, 1117, 1074, 1057.

LR-MS (FAB⁺) : 347 [M+H]⁺.

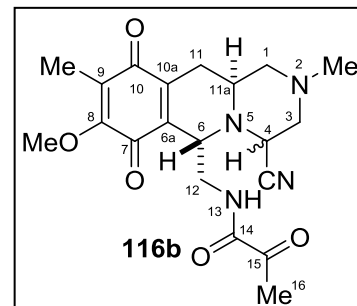
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₁₈H₂₆N₄O₃, 347.2083. Found : 347.2089.

N-(((4*S**,6*S**,11a*S**)-4-Cyano-8-methoxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)-2-oxopropanamide (116b)

115b (16.6 mg, 0.04 mmol) の CH₃CN (6 mL) 溶液に CAN (54.8 mg, 0.1 mmol) の H₂O (1.0 mL) 溶液を -17 °C にて滴下した。30 分後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止させた後 CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (19.2 mg, 理論値 16.0 mg) をシリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (9 : 1) 溶出部より **116b** (11.6 mg, 73%) を得た。

116b : 黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (1H, m, *N*-H, overlapped with solvent residual signal), 4.02 (3H, s, 8- OCH_3), 3.85 (1H, br dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 6-H), 3.76 (1H, br s, 4-H), 3.69 (1H, ddd, J = 13.6, 6.6, 4.4 Hz, 12-H), 3.24-3.33 (1H, m, 11a-H, overlapped with 12-H), 3.28 (1H, ddd, J = 13.6, 10.3, 6.6 Hz, 12-H), 3.12 (1H, br dd, J = 20.1, 11.7 Hz, 11-H), 2.89 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 3-H), 2.76 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 1-H), 2.49 (3H, s, $\text{C}_{16}\text{-H}_3$), around 2.47 (1H, m, 11-H, overlapped with 3-H), 2.47 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 3-H), 2.40 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 1-H), 2.36 (3H, s, *N*- CH_3), 1.95 (3H, s, 9- CH_3).



11a-H, overlapped with 12-H), 3.28 (1H, ddd, J = 13.6, 10.3, 6.6 Hz, 12-H), 3.12 (1H, br dd, J = 20.1, 11.7 Hz, 11-H), 2.89 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 3-H), 2.76 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 1-H), 2.49 (3H, s, $\text{C}_{16}\text{-H}_3$), around 2.47 (1H, m, 11-H, overlapped with 3-H), 2.47 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 3-H), 2.40 (1H, br d, J = 11.4 Hz, 1-H), 2.36 (3H, s, *N*- CH_3), 1.95 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.9 (s, C-15), 186.9 (s, C-10), 182.1 (s, C-7), 160.0 (s, C-14), 155.4 (s, C-8), 143.1 (C-10a or C-6a), 135.7 (C-10a or C-6a), 129.3 (s, C-9), 119.7 (s, 4-CN), 61.0 (q, 8- OCH_3), 57.9 (t, C-1), 57.8 (d, C-6), 57.5 (t, C-3), 50.3 (d, C-4), 46.1 (d, C-11a), 45.8 (q, *N*- CH_3), 40.5 (t, C-12), 24.5 (q, C-16), 22.9 (t, C-11), 8.8 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3377, 2941, 2853, 2226, 1722, 1686, 1653, 1526, 1460, 1298, 1173.

EI-MS m/z (%) : 400 (M^+ , 3), 300 (100), 273 (56), 257 (15), 204 (13).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$, 400.1747. Found : 400.1742.

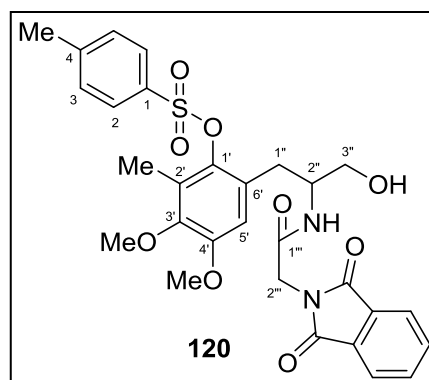
第三節

6-(2-(2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-3-hydroxypropyl)-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl 4-methylbenzenesulfonate (120)

70 (197.5 mg, 0.5 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に室温にて Et_3N (70.4 μL , 0.505 mmol) を加え $-17\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次いで、フタロイルグリシンクロリド (112.6 mg, 0.505 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液をガスタイトタイプのシリンジを用いて 30 分かけて滴下した。滴下終了後 5 分の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に水 (10 mL) を加えて反応を停止させた後、1N / HCl 水溶液 (10 mL) を加え、 CH_2Cl_2 (20 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (299.6 mg, 理論値, 291.0 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 1) 溶出部より、目的物 120 (292.5 mg, 定量的収率) を得た。

120 : 無色プリズム晶 mp $153 - 154\text{ }^\circ\text{C}$ (from AcOEt-Hexane).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9\text{ Hz}$, NPh_tCH-2,5), 7.79 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2-H₂), 7.70 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9\text{ Hz}$, NPh_tCH-3,4), 7.37 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3-H₂), 6.70 (1H, s, 5'-H₂),



6.68 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, *N*-H), 4.32 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$, 2'''-H), around 4.26 (1H, m, 2''-H), 4.26 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$, 2'''-H), 3.84 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.78 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.71 (1H, dd, $J = 11.2$,

3.9 Hz, 3''-H), 3.61 (1H, dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 3''-H), 2.95 (1H, dd, $J = 14.6, 9.3$ Hz, 1''-H), 2.83 (1H, dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz, 1''-H), 2.48 (3H, s, 4-CH₃), 1.87 (3H, s, 2'-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (s, NPh $\underline{t}$ C=O), 166.9 (s, NH $\underline{C}$ O), 151.7 (s, C-4'), 146.4 (s, C-3'), 145.7 (s, C-4), 140.3 (s, C-1'), 134.1 (d, NPh $\underline{t}$ CH-3,4), 133.3 (s, C-1), 132.0 (s, NPh $\underline{t}$ C), 129.9 (d, C-3), 128.1 (d, C-2), 127.2 (s, C-6'), 126.7 (s, C-2'), 123.5 (d, NPh $\underline{t}$ CH-2,5), 110.5 (C-5), 64.2 (t, C-3''), 60.3 (q, 3'-OCH₃), 55.9 (q, 4'-OCH₃), 52.6 (d, C-2''), 40.8 (t, C-2'''), 30.8 (t, C-1''), 21.7 (q, 4-CH₃), 10.9 (q, 2'-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3381, 3298, 2940, 1776, 1713, 1659, 1553, 1422, 1396, 1364, 1175, 1065.

EI-MS m/z (%) : 582 (M⁺, 24), 427 (28), 409 (33), 378 (79), 223 (66), 205 (40), 181 (99), 160 (100).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₃₀N₂O₉S, 582.1672. Found : 582.1669.

Anal. Calcd for C₂₉H₃₀N₂O₉S : C, 59.78; H, 5.19; N, 4.81 Found : C, 59.26; H, 5.27; N, 4.66.

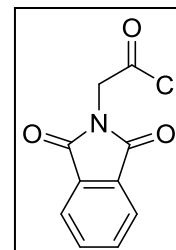
フタロイルグリシンクロリド

N-フタロイルグリシン (1.025 g, 5 mmol) の CHCl₃ (1 mL) 懸濁液に室温にて塩化チオニル (508 μ L, 7mmol) を加えた。続いて外浴を 95 °C に昇温して 3 時間加熱還流した。3 時間後、全体が淡黄色に変化したところで後処理を開始した。ダイアフラムポンプを用いて塩化チオニルを減圧流去し、残留物としてフタロイルグリシン

クロリド (1.010 g, 収率 91%) を得た。

フタロイルグリシンクロリド : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.89-7.95 (2H, m, NPh_tCH₂-2,5), 7.76-7.83 (2H, m, NPh_tCH₂-3,4), 4.83 (2H, s, CH₂COCl).



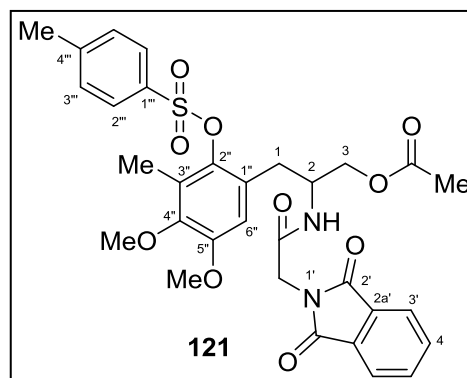
(文献値 ³⁵⁾ Pintér Á., *et. al.*)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.88-7.94 (2H, m, NPh_tCH₂-2,5), 7.74-7.82 (2H, m, NPh_tCH₂-3,4), 4.82 (2H, s, CH₂COCl).

3-(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-(tosyloxy)phenyl)-2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)propyl acetate (121)

120 (232.8 mg, 0.4 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に室温にて無水酢酸 (0.25 mL) を加えた。15 分後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。ダイアフラムポンプを用いてピリジン及び無水酢酸を減圧留去し、残留物 (251.9 mg, 理論値, 249.6 mg) を得た。得られた残渣をシリカゲル (15 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (80 : 1) 溶出部より **121** (239.6 mg, 収率, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (2H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 3'-H₂), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz, 2'''-H₂), 7.70 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 3.0 Hz, 4'-H₂), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz, 3'''-H₂), 6.66 (1H, s, 6''-H), 6.43 (1H, d, J = 8.5 Hz, N-H), 4.54 (1H, m, 2-H₂), 4.23



(2H, s, $\text{NHCO}\underline{\text{CH}_2}$), 4.12 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, 1-H₂), 3.84 (3H, s, 5''-OCH₃), 3.78 (3H, s, 4''-OCH₃), 3.00 (1H, dd, $J = 14.7, 9.7$ Hz, 3-H), 2.78 (1H, dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 3-H), 2.48 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.10 (3H, s, $\text{OCO}\underline{\text{CH}_3}$), 1.84 (3H, s, 3''-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.2 (s, OCOCH_3), 167.5 (s, C-2'), 166.2 (s, NHCO), 151.6 (s, C-5''), 146.4 (s, C-4''), 145.6 (s, C-4'''), 140.2 (s, C-2''), 134.0 (d, C-4'), 133.3 (s, C-1'''), 132.0 (s, C-2a'), 129.9 (d, C-3'''), 128.1 (d, C-2'''), 126.7 (s, C-3'' or C-1''), 126.6 (s, C-3'' or C-1''), 123.4 (d, C-3'), 110.2 (d, C-6''), 65.2 (t, C-1), 60.2 (q, 4''-OCH₃), 55.9 (q, 5''-OCH₃), 49.0 (d, C-2), 40.7 (t, $\text{NHCO}\underline{\text{CH}_2}$), 31.0 (t, C-3), 21.7 (q, 4'''-CH₃), 20.8 (q, $\text{OCO}\underline{\text{CH}_3}$), 10.8 (q, 3''-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1776, 1724, 1420, 1369, 1221, 1065.

EI-MS m/z (%) : 624 (M⁺, 29), 469 (34), 409 (81), 229 (13), 205 (100), 181 (70), 160 (92).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₁H₃₂N₂O₁₀S, 624.1778. Found : 624.1775.

(1-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-6-methyl-5-(tosyloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl)methyl acetate (122)

121 (62.4 mg, 0.1 mmol) の CH₃CN (0.5 mL) 溶液に、室温にて POCl₃ (28 μ L, 0.3 mmol) を加え、外浴を 120 °C に昇温し 4 時間加熱還流した。4 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を氷冷下、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) に

あけ、CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (75.6 mg, 理論値 60.6 mg) をシリカゲル (10 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane :

AcOEt (2 : 3) 溶出部より **122** (58.8 mg, 収率 97%) を得た。

122 : 無色プリズム晶 mp 191 - 191.5 °C (from AcOEt-Hexane).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87

(2H, dd, *J* = 5.2, 2.9 Hz, 3'-H₂), 7.82

(2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2''-H₂), 7.34 (2H,

dd, *J* = 5.2, 2.9 Hz, 4'-H₂), 7.38 (2H, d,

J = 8.0 Hz, 3''-H₂), 5.28 (1H, dd, *J* =

17.6, 3.2 Hz, 9-H), 4.69 (1H, dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 9-H), 4.01 (1H,

dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 10-H), 4.00 (3H, s, 8-OCH₃), 3.87 (1H, dd, *J*

= 10.9, 6.8 Hz, 10-H), 3.84 (3H, s, 7-OCH₃), 3.22 (1H, m, 3-H),

2.59 (1H, dd, *J* = 15.8, 4.6 Hz, 4-H), 2.48 (3H, s, 4''-CH₃), 2.08

(3H, s, 6-CH₃), 1.87 (1H, t, *J* = 15.8 Hz, 4-H), 1.86 (3H, s,

OCOCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.6 (s, OCOCH₃),

168.6 (s, C-2'), 158.4 (s, C-1), 150.7 (s, C-7), 149.7 (s, C-8), 145.7

(s, C-4''), 141.2 (s, C-5), 133.7 (d, C-4'), 133.4 (s, C-1''), 132.5 (s,

C-2a'), 131.3 (s, C-6), 130.0 (d, C-3''), 128.3 (s, C-4a or C-8a),

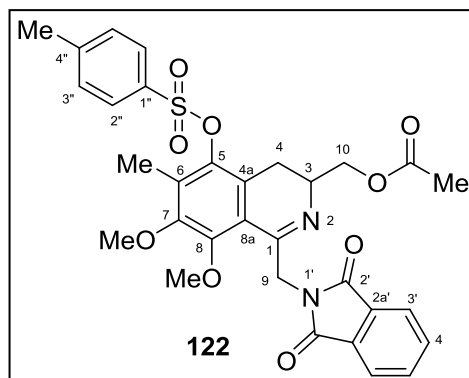
128.2 (d, C-2''), 123.1 (d, C-3'), 120.2 (s, C-4a or C-8a), 66.9 (t,

C-10), 61.0 (q, 8-OCH₃), 60.2 (q, 7-OCH₃), 54.5 (d, C-3), 43.8 (t,

C-9), 23.9 (t, C-4), 21.7 (q, 4''-CH₃), 20.6 (q, OCOCH₃), 11.2 (q,

6-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2943, 1775, 1740, 1724, 1711, 1466, 1420,



1192, 1179, 1069.

EI-MS m/z (%) : 624 (M^+ , 4), 547 (8), 451 (70), 391 (100), 363 (50), 327 (7), 216 (12), 160 (16).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{31}H_{30}N_2O_9S$, 606.1672. Found : 606.1670.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{30}N_2O_9S$: C, 61.38; H, 4.98; N, 4.62 Found : C, 61.46; H, 5.18; N, 4.52.

1-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-3-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-6-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl

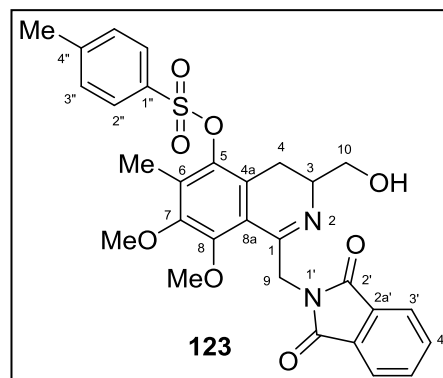
4-methylbenzenesulfonate (123)

122 (10.30 mg, 17 mmol) の $CHCl_3$: MeOH (1 : 1 / 340 mL) 溶液に室温にて K_2CO_3 (7.04 g, 51 mmol) を加えた。2 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため反応開始から 3 時間後に反応を停止させた。反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液 (500 mL) を加え、続いて $CHCl_3$ (500 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (15.5 g, 理論値, 9.59 g) をシリカゲル (300 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (30 : 1) 溶出部より **123** (7.57 g, 収率 79 %) を得た。

123 : 無色プリズム晶 mp 204 - 205 °C

(from AcOEt)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (2H, dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 3'-H₂), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz, 2''-H₂), 7.74 (2H, dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 4'-H₂), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz,



3''-H₂), 5.37 (1H, dd, $J = 17.7, 3.3$ Hz, 9-H), 4.69 (1H, dd, $J = 17.7, 2.3$ Hz, 9-H), 4.02 (3H, s, 8-OCH₃), 3.81 (3H, s, 7-OCH₃), 3.54 (1H, ddd, $J = 10.5, 8.5, 4.6$ Hz, 10-H), 3.22 (1H, ddd, $J = 10.5, 7.3, 4.1$ Hz, 10-H), 3.06 (1H, m, 3-H), 2.48 (3H, s, 4''-CH₃), 2.47 (1H, dd, $J = 15.1, 4.6$ Hz, 4-H), 2.20 (1H, br s, OH), 2.09 (3H, s, 6-CH₃), 1.89 (1H, t, $J = 15.1$ Hz, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.5 (s, C-2'), 159.0 (s, C-1), 150.7 (s, C-7), 149.9 (s, C-8), 145.8 (s, C-4''), 141.2 (s, C-5), 134.0 (d, C-4'), 133.4 (s, C-1''), 132.2 (s, C-2a'), 131.6 (s, C-6), 130.0 (s, C-3''), 128.6 (s, C-4a or C-8a), 128.2 (d, C-2''), 123.3 (d, C-3'), 120.2 (s, C-4a or C-8a), 65.3 (t, C-10), 61.1 (q, 8-OCH₃), 60.2 (q, 7-OCH₃), 56.8 (d, C-3), 43.8 (t, C-9), 23.2 (t, C-4), 21.7 (q, 4''-CH₃), 11.2 (q, 6-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3483, 2945, 1771, 1701, 1429, 1362, 1263, 1177, 1065, 949, 849.

EI-MS m/z (%) : 564 (M⁺, 1), 534 (100), 409 (22), 379 (41), 363 (61), 232 (7), 216 (11), 181 (20), 160 (14).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₂₈N₂O₈S, 564.1566. Found : 564.1565.

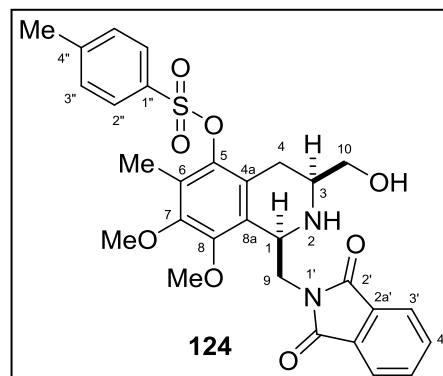
Anal. Calcd for C₂₉H₂₈N₂O₈S·1/10 AcOEt : C, 61.58; H, 5.06; N, 4.89. Found : C, 61.31; H, 5.06; N, 4.89.

(1*R**,3*S**)-1-((1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)methyl)-3-(hydroxylmethyl)-7,8-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl 4-methylbenzenesulfonate (124)

123 (1.128 g, 2 mmol) の CHCl_3 : MeOH : AcOH (15 mL : 15 mL : 1.5 mL) 溶液に、酸化白金 (45mg, 0.2 mmol) を加えて水素雰囲気下激しく攪拌を開始した。TLC にて反応を追跡し、2.5 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので反応を停止させた。2 重にしたひだ折ろ紙を用いて触媒をろ別しろ液を合わせ、エバポレーターにて溶媒留去。残留物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) を加えて酢酸を中和、 CH_2Cl_2 (200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (1.186 g, 理論値 1.132 g) をシリカゲル (80 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (1 : 5) 溶出部より **124** (1.128 g, 収率 100%) を得た。

124 : 無色プリズム晶 mp 165 - 166 °C (from AcOEt).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (2H, dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 3'-H₂), 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz, 2''-H₂), 7.72 (2H, dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 4'-H₂), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz, 3''-H₂), 4.70 (1H, dd, J = 8.7, 4.1 Hz,



1-H), 4.00 (1H, dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 9-H), 3.94 (3H, s, 8-OCH₃), 3.73 (1H, dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 9-H), 3.70 (3H, s, 7-OCH₃), 3.53 (1H, dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 10-H), 3.33 (1H, dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 10-H), 2.76 (1H, ddt, J = 11.9, 4.9, 3.2 Hz, 3-H), 2.57 (1H, dd, J = 15.7, 3.2 Hz, 4-H), 2.50 (3H, s, 4''-CH₃), 2.09 (1H, dd, J = 15.7, 11.9 Hz, 4-H), 2.01 (3H, s, 6-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.9 (s, C-2'), 149.7 (s, C-7), 148.7 (s, C-8), 145.6 (s, C-4''), 141.6 (s, C-5), 133.9 (d, C-4'),

133.5 (s, C-1"), 132.1 (s, C-2a'), 129.9 (d, C-3"), 128.4 (d, C-2"), 127.7 (s, C-8a), 127.4 (s, C-4a), 126.4 (s, C-6), 123.2 (d, C-3'), 65.6 (t, C-10), 60.5 (q, 8-OCH₃), 60.0 (q, 7-OCH₃), 53.8 (d, C-3), 50.9 (d, C-1), 44.7 (t, C-9), 26.4 (t, C-4), 21.7 (q, 4"-CH₃), 10.8 (q, 6-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3466, 3370, 2940, 2872, 1771, 1719, 1705, 1597, 1468, 1427, 1410, 1395, 1371, 1341, 1190, 1177, 1078, 1047.

LR-MS (FAB⁺) : 567 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₉H₃₁N₂O₈S, 567.1802. Found : 567.1804.

Anal. Calcd for C₂₉H₃₀N₂O₈S : C, 61.47; H, 5.34; N, 4.94 Found : C, 61.57; H, 5.48; N, 4.85.

Tert-Butyl

(1*R**,3*S**)-1-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-3-(hydroxylmethyl)-7,8-dimethoxy-6-methyl-5-(tosyloxy)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (125)

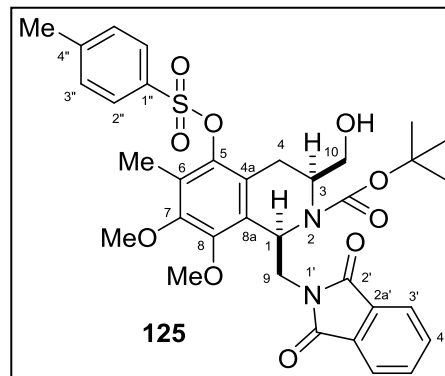
124 (4.53 g, 8 mmol) の CH₃CN (80 mL) 溶液に室温にて Boc₂O (2.76 mL, 12 mmol) を加えた。30分後の TLCにて原料の消失を確認したので1時間後に反応を停止させた。反応液に氷冷下、水 (200 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl₃ (200 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (6.01 g, 理論値 5.33 g) をシリカゲル (120 g) のカラムクロマトにて精

製してAcOEt : Hexane (1 : 1) 溶出部より **125** (4.90 g, 収率 92%) を得た。

125 : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 60 °C)

δ : 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz, 2''-H₂),
7.82-7.88 (4H, m, 3'-H₂, 4'-H₂), 7.54
(2H, d, J = 8.3 Hz, 3''-H₂), 5.83 (1H, t,
 J = 7.8 Hz, 1-H), 4.76 (1H, t, J = 5.4



Hz, OH), 3.88 (1H, dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 9-H), 3.78 (1H, dd, J =
13.2, 7.8 Hz, 9-H), 3.71-3.75 (1H, m, 10-H), 3.68 (3H, s, 8-OCH₃),
3.50-3.57 (2H, m, 3-H, 10-H), 3.34 (3H, s, 7-OCH₃), 2.96 (1H, dd,
 J = 16.1, 6.3 Hz, 4-H), 2.71 (1H, dd, J = 16.1, 11.2 Hz, 4-H), 2.49
(3H, s, 4''-CH₃), 1.88 (3H, s, 6-CH₃), 1.34 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , 60 °C) δ : 167.2 (s, C-2'), 154.2 (s,
CO₂C(CH₃)₃), 149.0 (s, C-7), 147.1 (s, C-8), 145.7 (s, C-4''), 140.6
(s, C-5), 133.9 (s, C-4'), 132.3 (s, C-1''), 131.5 (s, C-2a'), 130.0 (d,
C-3''), 127.9 (d, C-2''), 127.6 (s, C-8a), 125.8 (s, C-6), 125.1 (s,
C-4a), 122.5 (d, C-3'), 78.9 (s, CO₂C(CH₃)₃), 62.5 (t, C-10), 60.2
(q, 8-OCH₃), 59.2 (q, 7-OCH₃), 53.4 (d, C-3), 47.5 (d, C-1), 40.4 (t,
C-9), 27.6 (q, CO₂C(CH₃)₃), 23.9 (t, C-4), 20.9 (q, 4''-CH₃), 10.2 (q,
6-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3414, 2972, 2941, 2884, 1775, 1709, 1686,
1470, 1398, 1252, 1177, 1053.

LR-MS (FAB⁺) : 667 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₃₄H₃₉N₂O₁₀S, 667.2325. Found :
667.2332.

Tert-Butyl

(1*R**,3*S**)-1-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-3-(((*N*-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-nitrophenyl)sulfonamido)methyl)-7,8-dimethoxy-6-methyl-5-(tosyloxy)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (126)

125 (4.33 g, 6.5 mmol), Ns-Gly-OEt (2.34 g, 8.125 mmol), PPh₃ (2.13 g, 8.125 mmol) の THF (130 mL) 溶液に、氷冷下、DEAD (40%トルエン溶液, 3.83 mL, 8.45 mmol) を加えた。TLCにて反応を追跡したところ12時間後に原料の消失を確認したのでエバポレーターにて溶媒を留去し、残渣 (10.95 g, 理論値 6.09 g) を得た。ここで、試薬由来と思われる析出物をベンゼンにてろ別してろ液 (9.86 g) を得た。このろ液をシリカゲル (360 g) のカラムクロマトにて精製してCH₂Cl₂ : AcOEt

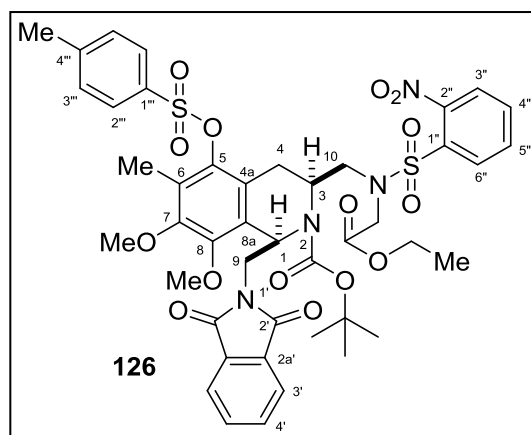
(9 : 1) 溶出部より **126** (4.75 g, 収率 78%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80

°C) δ : 8.23-8.27 (1H, m, 3''-H₂),

7.85-7.97 (9H, m), 7.53 (2H, d, *J* =

8.3 Hz, 3'''-H₂), 5.88 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 1-H), 4.26 (1H, d, *J* = 18.5 Hz, CH₂CO₂Et), 4.12 (1H, d, *J* = 18.5 Hz, CH₂CO₂Et), 4.02 (1H, dq, *J* = 13.6, 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.96 (1H, dq, *J* = 13.6, 7.1



Hz, OCH₂CH₃), 3.69-3.87 (3H, m, 3-H, 9-H, 10-H), 3.81 (3H, s, 8-OCH₃), 3.75 (1H, dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 9-H), 3.67 (1H, dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 10-H), 3.57 (3H, s, 7-OCH₃), 3.36 (1H, dd, $J = 16.1, 6.1$ Hz, 4-H), 2.57 (1H, dd, $J = 16.1, 11.2$ Hz, 4-H), 2.49 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.01 (3H, s, 6-CH₃), 1.21 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃), 1.07 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ : 167.4 (s, CH₂CO₂Et), 167.0 (s, C-2'), 154.2 (s, CO₂C(CH₃)₃), 149.5 (s, C-7), 147.3 (s, C-2''), 147.1 (s, C-8), 145.6 (s, C-4'''), 140.0 (s, C-5), 134.1 (d, C-4'' or C-5'' or C-6''), 134.0 (d, C-4'), 132.0 (s, C-1'''), 131.8 (d, C-4'' or C-5'' or C-6''), 131.4 (s, C-2a' or C-1''), 131.3 (s, C-2a' or C-1''), 130.0 (d, C-3''), 129.9 (d, C-3'''), 127.7 (d, C-2'''), 127.5 (s, C-8a), 126.1 (s, C-6), 124.1 (s, C-4a), 123.8 (d, C-4'' or C-5'' or C-6''), 125.5 (d, C-3'), 79.9 (s, CO₂C(CH₃)₃), 60.4 (q, 8-OCH₃), 60.3 (CO₂CH₂CH₃), 59.4 (q, 7-OCH₃), 52.6 (t, C-10), 49.8 (d, C-3), 48.2 (d, C-1), 48.0 (t, CH₂CO₂Et), 40.2 (t, C-9), 27.2 (q, CO₂C(CH₃)₃), 25.0 (t, C-4), 20.7 (q, 4'''-CH₃), 13.2 (q, OCH₂CH₃), 10.3 (q, 6-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2978, 2940, 1775, 1751, 1719, 1690, 1547, 1396, 1369, 1177, 1167, 1047.

LR-MS (FAB⁺) : 937 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₄₄H₄₉N₄O₁₅S₂, 937.2635. Found : 937.2635.

126 の脱 Boc 化に続く分子内アミド形成で 104a への変換

126 (4.685 g, 5.0 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に室温にて TFA (20 mL) を加えた。15 分後の TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後処理を開始した。(TLC による反応の追跡の際は、TLC プレートアンモニアにかざしてから展開している)。

反応液を氷冷した 28%NH₃水溶液 (300 mL) にあけ 3 時間攪拌したのち後処理を開始した。CH₂Cl₂ (300 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (4.04 g, 理論値, 3.95 g) をシリカゲル (95 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (80 : 1) 溶出部より **104a** (3.56 g, 収率 90%) を得た。

104a の各種スペクトルデータはすでに p. 223 に示した。

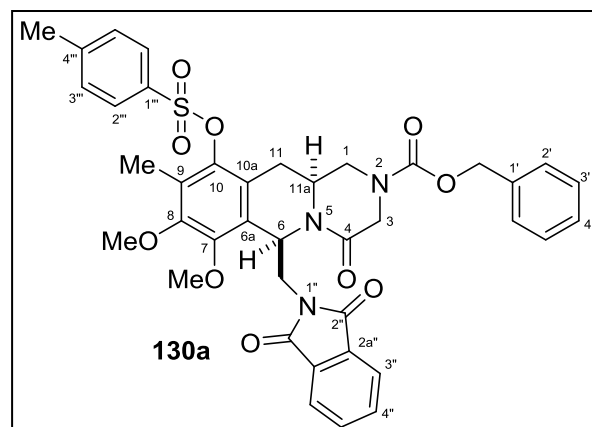
Benzyl

(6*R**,11*aS**)-6-(((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-2-carboxylate (**130a**)

105a (605.0 mg, 1 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液に室温にて Et₃N (153 μL, 1.1 mmol) 及びクロロギ酸ベンジル (157 μL, 1.1 mmol) を加えた。1 時間後 TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に 1N / HCl 水溶液 (40 mL) を加えてから分液ロートに移し、CHCl₃ (40 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (761.5 mg, 理論値 739.0 mg) をシリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より目的物 **130a** (735.5 mg, 収率 100 %) を得た。

130a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C) δ : 7.76-7.79 (6H, m, 3''-H₂, 4''-H₂, and 2'''-H₂), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz, 3'''-H₂), 7.30-7.38 (5H, m, CH₂Ph), 5.87 (1H, t, J = 6.3



Hz, 6-H), 5.15 (1H, d, J = 12.7 Hz, CO₂CH₂), 5.11 (1H, d, J = 12.7 Hz, CO₂CH₂), 4.03 (1H, br d, J = 17.1 Hz, 3-H), 3.86 (1H, d, J = 17.1 Hz, 3-H), around 3.85 (1H, m, 1-H, overlapped with 7-OCH₃), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), 3.79 (2H, d, J = 6.3 Hz, 12-H₂), 3.34 (3H, s, 8-OCH₃), 3.39 (1H, br tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 11a-H), 3.11 (1H, br t, J = 11.9 Hz, 1-H), 2.81 (1H, dd, J = 15.6, 3.2 Hz, 11-H), 2.11 (3H, s, 4'''-CH₃), 2.21 (1H, dd, J = 15.6, 11.9 Hz, 11-H), 1.87 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C) δ : 167.1 (s, C-2''), 165.7 (s, C-4), 153.5 (s, NCO₂CH₂), 149.5 (s, C-8), 147.8 (s, C-7), 145.7 (s, C-4''), 140.1 (s, C-10), 136.3 (s, C-1'), 133.8 (d, C-4'), 132.0 (s, C-1'''), 131.3 (s, C-2a''), 129.8 (d, C-3'''), 127.9 (d, C-2'''), 127.9 (d, C-3'), 127.4 (d, C-4'), 127.1 (d, C-2'), 126.2 (s, C-9), 125.3 (s, C-6a), 124.3 (s, C-10a), 122.4 (d, C-3''), 66.2 (t, CO₂CH₂), 60.1 (q, 7-OCH₃), 59.2 (q, 8-OCH₃), 51.0 (d, C-11a), 46.7 (t, C-3), 46.6 (d, C-6), 46.5 (t, C-1), 40.9 (t, C-12), 25.9 (t, C-11), 20.6 (q, 4'''-CH₃), 10.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2943, 1775, 1717, 1659, 1468, 1414, 1391, 1375, 1356, 1339, 1325, 1192, 1179, 1051.

EI-MS m/z (%) : 739 (M^+ , 0.3), 579 (100), 551 (3), 425 (19).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$, 739.2200. Found : 739.2198.

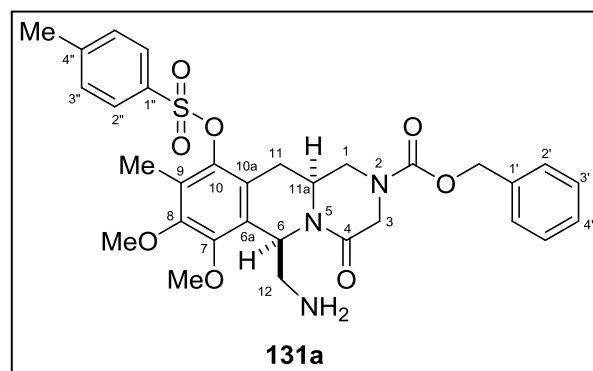
Benzyl

(6*R**,11*aS**)-6-(Aminomethyl)-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]iso-quinoline-2-carboxylate (131a)

130a (702.1 mg, 0.95 mmol) の EtOH (15 mL) 溶液に室温にてヒドラジン—水和物 (1.5 mL) を加え、外浴 60 °C に昇温して 1 時間加熱攪拌した。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に水 (100 mL) を加え CHCl_3 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (609.4 mg, 理論値 578.6 mg) をシリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (10 : 1) 溶出部より目的物 **46b** (571.1 mg, 収率 99%) を得た。

131a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 60 °C) δ : 7.81 (2H, d, J = 8.2 Hz, 2''-H₂), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz, 3''-H₂), 7.29-7.37 (5H, m, CH₂Ph), 5.44 (1H, t, J =



5.3 Hz, 6-H), 5.12 (2H, s, CO₂CH₂), 4.07 (1H, br d, J = 17.2 Hz, 3-H), 4.01 (1H, d, J = 17.2 Hz, 3-H), 3.85 (3H, s, J = 7-OCH₃), 3.78 (1H, dd, J = 12.3, 2.9 Hz, 1-H), 3.72 (3H, s, 8-OCH₃), 3.31 (1H, m, 11a-H), around 3.12 (1H, m, 1-H, overlapped with H₂O), 2.83 (1H, dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 12-H), 2.67 (1H, br dd, J = 15.3, 2.7 Hz, 11-H), 2.64 (1H, dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 12-H), 2.41 (3H, s, 4''-CH₃), 2.33 (1H, dd, J = 15.3, 12.3 Hz, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 60 °C) δ : 165.4 (s, C-4), 153.6 (s, NCO_2CH_2), 149.5 (s, C-8), 147.7 (s, C-7), 145.8 (s, C-4''), 140.0 (s, C-10), 136.4 (s, C-1'), 132.3 (s, C-1''), 130.0 (d, C-3''), 128.1 (d, C-3' or C-4'), 127.9 (d, C-3' or C-4'), 127.6 (d, C-2''), 127.3 (s, C-6a), 127.3 (d, C-2'), 125.5 (s, C-9), 124.7 (s, C-10a), 66.3 (t, CO₂CH₂), 60.2 (q, 7-OCH₃), 59.6 (q, 8-OCH₃), 51.2 (d, C-6), 50.8 (d, C-11a), 47.0 (t, C-3), 46.8 (t, C-1), 46.7 (t, C-12), 26.3 (t, C-11), 20.8 (q, 4''-CH₃), 10.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3379, 2940, 2874, 1706, 1653, 1466, 1456, 1414, 1373, 1337, 1244, 1192, 1177, 1049.

LR-MS (FAB⁺) : 610 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₃₁H₃₆N₃O₈S, 610.2223. Found :
610.2221.

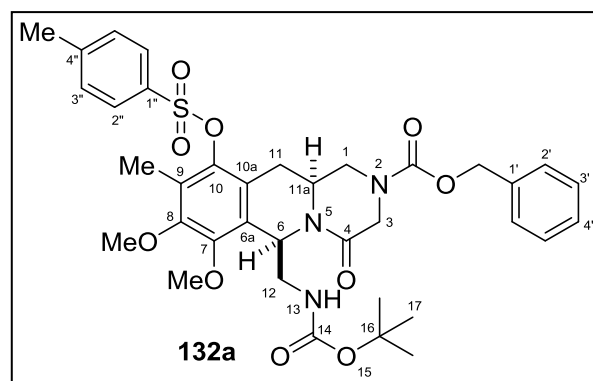
Benzyl

(6*R**,11*aS**)-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-7,8-di-methoxy-9-methyl-4-oxo-10-(tosyloxy)-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-2-carboxylate (**132a**)

131a (487.2 mg, 0.8 mmol) の CH₃CN (10 mL) 溶液に室温にて Boc₂O (184 μL, 0.96 mmol) を加えた。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に水 (100 mL) を加えて反応を停止させ、CH₂Cl₂ (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (665.1 mg, 理論値 567.2 mg) をシリカゲル (20 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 1) 溶出部より、**132a** (545.2 mg, 収率 96%) を得た。

132a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆, 80 °C) δ : 7.82 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2''-H₂), 7.48 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3''-H₂), 7.31-7.38 (5H, m, CH₂Ph), 6.40 (1H, br s, *N*-



H), 5.57 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, 6-H), 5.13 (2H, s, CO₂CH₂), 4.06 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, 3-H), 4.00 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, 3-H), 3.87 (3H, s, 7-OCH₃), 3.73 (3H, s, 8-OCH₃), 3.71 (1H, dd, *J* = 1.9, 2.7 Hz, 1-H), 3.32 (1H, m, 11*a*-H), 3.21-3.25 (3H, m, 12-H x 2 and 1-H), 2.68

(1H, dd, $J = 15.1, 3.0$ Hz, 11-H), 2.42 (3H, s, 4''-CH₃), 2.26 (1H, dd, $J = 15.1, 12.6$ Hz, 11-H), 2.01 (3H, s, 9-CH₃), 1.27 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ : 165.4 (s, C-4), 155.1 (s, NCO₂C(CH₃)₃), 153.5 (s, NCO₂CH₂), 149.4 (s, C-8), 147.7 (s, C-7), 145.6 (s, C-4''), 139.9 (s, C-10), 136.3 (s, C-1'), 132.4 (s, C-1''), 129.9 (d, C-3''), 127.9 (d, C-2' or C-3'), 127.7 (d, C-2''), 127.4 (d, C-4'), 127.1 (d, C-2' or C-3'), 126.3 (s, C-6a), 125.7 (s, C-9), 124.2 (s, C-10a), 77.2 (s, C-16), 66.2 (t, CO₂CH₂), 60.0 (q, 7-OCH₃), 59.5 (q, 8-OCH₃), 50.7 (d, C-11a), 48.4 (d, C-6), 46.8 (t, C-3), 46.6 (t, C-1), 43.9 (t, C-12), 27.7 (q, C-17), 25.6 (t, C-11), 20.6 (q, 4''-CH₃), 10.2 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3350, 2976, 2938, 1709, 1655, 1510, 1466, 1414, 1368, 1248, 1192, 1179, 1051, 764.

EI-MS m/z (%) : 709 (M⁺, 0.1), 579 (100), 489 (8), 425 (18).

HR-EI-MS : Calcd for C₃₆H₄₃N₃O₁₀S, 709.2669. Found : 709.2665.

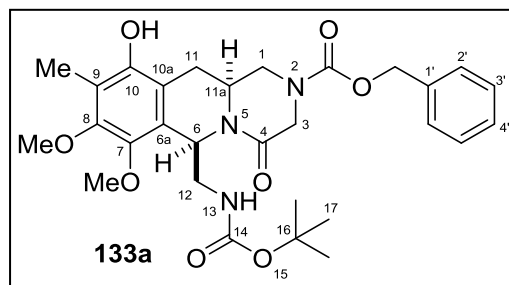
Benzyl (6*R**,11a*S**)-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-9-methyl-4-oxo-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-2-carboxylate (133a)

132a (553.0 mg, 0.78 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に室温にて Mg (948 mg, 39 mmol) を加えた。反応開始 2 時間後に反応液は白いクリーム状に変化した。ここで TLC を展開し、原料の消失及び

新たな高極性のスポットを確認したため後処理を開始した。反応液を CHCl_3 (300 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (300 mL) を加えた後 CHCl_3 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (433.3 mg, 理論値 432.9 mg) をシリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 1) 溶出部より **133a** (406.5 mg, 収率 94%) を得た。

133a : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ : 8.07 (1H, br s, 10-OH), 7.28 (5H, m, CH_2Ph), 6.29 (1H, br s, N -H), 5.55 (1H, t, J = 5.5 Hz, 6-H),



5.13 (1H, d, J = 13.1 Hz, NCO_2CH_2), 5.10 (1H, d, J = 13.1 Hz, NCO_2CH_2), 4.07 (1H, br d, J = 16.9 Hz, 3-H), 4.02 (1H, d, J = 16.9 Hz, 3-H), 3.95 (1H, dd, J = 11.9, 2.4 Hz, 1-H), 3.77 (3H, s, 7-OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.52 (1H, tt, J = 11.9, 3.5 Hz, 11a-H), 3.32 (1H, br t, J = 11.9 Hz, 1-H), around 3.21 (1H, m, 12-H, overlapped with 11-H), 3.21 (1H, dd, J = 15.4, 3.5 Hz, 11-H), 3.16 (1H, m, 12-H), 2.43 (1H, dd, J = 15.4, 11.9 Hz, 11-H), 2.08 (3H, s, 9-CH₃), 1.26 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ : 165.6 (s, C-4), 155.1 (s, C-14), 153.6 (s, NCO_2CH_2), 149.1 (s, C-8), 147.0 (s, C-10), 142.2 (s, C-7), 136.4 (s, C-1'), 127.9 (d, C-3' or C-4'), 127.4 (d, C-3' or C-4'), 127.1 (d, C-2'), 124.8 (s, C-6a), 118.2 (s, C-9), 117.1 (s,

C-10a), 77.1 (s, C-16), 66.1 (t, CO₂CH₂), 60.0 (q, 7-OCH₃), 59.3 (q, 8-OCH₃), 51.3 (d, C-11a), 48.4 (d, C-6), 47.1 (t, C-1), 46.9 (t, C-3), 44.5 (t, C-12), 27.7 (q, C-17), 24.4 (t, C-11), 9.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3360, 2976, 2936, 1709, 1647, 1589, 1514, 1464, 1418, 1366, 1356, 1327, 1298, 1252, 1167, 1138, 1119, 1090, 1167.

EI-MS *m/z* (%) : 555 (M⁺, 0.9), 425 (100), 397 (4), 335 (4), 291 (3), 220 (3).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₉H₃₇N₃O₈, 555.2581. Found : 555.2585.

133a に対するシアノ化

133a (27.8 mg, 0.05 mmol) の THF (5 mL) 溶液に -17 °C にて水素化アルミニウムリチウム (47.4 mg, 1.25 mmol) をゆっくり加えた。同温度にて 2 時間後、原料の消失及び低極性スポットを確認した。ここで KCN 水溶液 (26.0 mg in 0.8 mL / 0.5 mol/L) をゆっくりと注意深く加えた後、酢酸 (288 μL, 5.5 mmol) を加え室温に戻した。室温にて 15 分攪拌後、TLC にて新たなスポットを確認したため後処理を開始した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及び飽和ロッシェル塩水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた後 CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (33.9 mg, 理論値 28.3 mg) をシリカゲル (9 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (2 : 3) 溶出部より **134a** (22.3 mg, 収率 79%) を得た。

Benzyl

(4*R**,6*R**,11*aS**)-6-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-4-cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-9-methyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-2-carboxylate (134*a*)

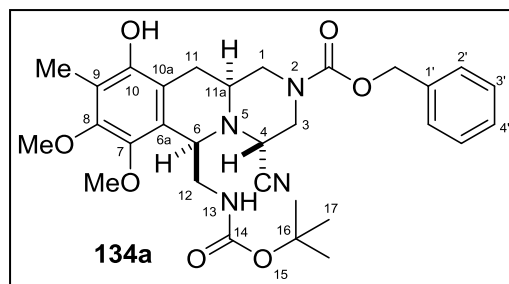
134*a* : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆, 80

°C) δ : 7.94 (1H, br s, 10-OH), 6.05

(1H, br s, *N*-H), 5.13 (2H, s,

*N*CO₂CH₂), 4.35 (1H, t, *J* = 2.7 Hz,



4-H), 4.25 (1H, dt, *J* = 13.2, 2.7 Hz, 3-H), 4.08 (1H, dt, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1-H), 4.00 (1H, t, *J* = 5.1 Hz, 6-H), 3.75 (3H, s, 7-OCH₃), 3.71 (3H, s, 8-OCH₃), 3.78 (1H, dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz, 3-H), 3.14 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, 12-H x 2), 2.93 (1H, dd, *J* = 15.1, 2.4 Hz, 11-H), 2.74 (1H, dd, *J* = 12.7, 10.7 Hz, 1-H), 2.44 (1H, m, 11*a*-H), 2.12 (1H, dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 11-H), 2.06 (3H, s, 9-CH₃), 1.30 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- *d*₆, 80 °C) δ : 155.2 (s, *N*CO₂C(CH₃)₃), 154.0 (*N*CO₂CH₂), 148.9 (s, C-8), 146.8 (s, C-10), 142.3 (s, C-7), 136.3 (s, C-1'), 127.9 (d, C-3'), 127.4 (d, C-4'), 127.0 (d, C-2'), 124.8 (s, C-6*a*), 118.1 (s, C-10*a*), 117.4 (s, C-9), 116.9 (s, 4-CN), 77.1 (s, C-16), 66.2 (t, CO₂CH₂), 59.7 (q, 7-OCH₃), 59.3 (s, 8-OCH₃), 57.0 (d, C-6), 52.3 (d, C-4), 51.6 (d, C-11*a*), 48.6 (t, C-1), 45.6 (t, x 2, C-12 and C-3), 27.8 (q, C-17), 26.0 (t, C-11), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3391, 2976, 2936, 2872, 2835, 2228, 1697, 1464, 1431, 1252, 1229, 1165, 1123, 756.

LR-MS (FAB⁺) : 567 [M+H]⁺.

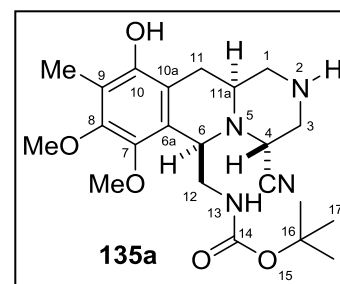
HR-MS (FAB⁺) : Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_7$, 567.2820. Found : 567.2818.

134a の脱 Cbz 化

134a (28.3 mg, 0.05 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に Et_3N (8.4 μL , 0.06 mmol) を加えた後、水酸化パラジウム (3.5 mg, 5 μmol) を加え、水素雰囲気下室温にて激しく攪拌した。1 時間後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液を二重ひだ折りろ紙を用いてろ過し、得られたろ液をエバポレーターにて濃縮した。残留物を分液ロートに移し水 (20 mL) を加え、 CHCl_3 (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (26.5 mg, 理論値 21.6 mg) をシリカゲル (10g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH (10 : 1) 溶出部より **135a** (19.2 mg, 収率 89%)、さらに CHCl_3 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 (100 : 9 : 1) 溶出部より **136a** (1.8 mg, 収率 9%) を得た。

Tert-Butyl

(((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-cyano-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-9-methyl-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)carbamate (**135a**)



135a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.55 (1H, br t, $J = 5.8$ Hz, $N\text{-}\underline{\text{H}}\text{CO}_2$), 4.10 (1H, br s, 4-H), 4.03 (1H, br s, 6-H), 3.83 (3H, s, 7- OCH_3), 3.80 (3H, s, 8- OCH_3), 3.45 (1H, ddd, $J = 13.8, 6.9, 4.8$ Hz, 12-H), 3.33 (1H, ddd, $J = 13.8, 5.8, 2.5$ Hz, 12-H), 3.25 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz, 3-H), 3.14 (1H, dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 3-H), 3.11 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz, 1-H), 2.80 (1H, dd, $J = 15.3, 2.4$ Hz, 11-H), 2.64 (1H, tt, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 11a-H), 2.54 (1H, br t, $J = 10.4$ Hz, 1-H), 2.15 (3H, s, 9- CH_3), 2.11 (1H, dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, 11-H), 1.37 (9H, s, $\text{NHCO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.4 (s, C-14), 149.7 (s, C-8), 146.3 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 125.6 (s, C-6a), 117.8 (s, 4-CN), 117.8 (s, C-10a), 116.3 (s, C-9), 79.0 (s, C-16), 60.4 (q, 7- OCH_3), 60.3 (q, 8- OCH_3), 58.6 (d, C-6), 53.0 (d, C-4), 52.1 (d, C-11a), 51.8 (t, C-1), 48.4 (t, C-3), 43.9 (t, C-12), 28.4 (q, C-17), 27.2 (t, C-11), 8.8 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 2976, 2936, 2835, 2224, 1697, 1462, 1366, 1354, 1254, 1169, 1119, 1072, 1061, 756.

EI-MS m/z (%) : 432 (M^+ , 0.2), 332 (6), 302 (79), 275 (100), 259 (8), 220 (8).

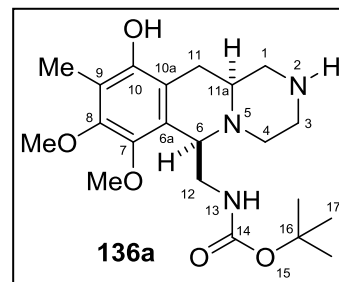
HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$, 432.2373. Found : 432.2364.

Tert-butyl

(((6*R**,11*aS**)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-9-methyl-1,3,4,6,11,11
a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)
carbamate (136a)

136a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.76 (1H, br t, *J* = 4.2 Hz, *N*-H), 3.81 (3H, s, 7-OCH₃), 3.77 (3H, s, 8-OCH₃), 3.67 (1H, m, 6-H), 3.49 (1H, m, 12-H), 3.27 (1H, dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 12-H), 3.05-3.13 (3h, m, 1-H and 3-H or 4-H x 2), 2.94 (1H, br t, *J* = 11.2 Hz, 3-H or 4-H), 2.74 (1H, br t, *J* = 14.6 Hz, 11-H), 2.60 (1H, br t, *J* = 10.5 Hz, 1-H), around 2.44 (1H, m, 3-h or 4-H), 2.33 (1H, br t, *J* = 10.5 Hz, 11a-H), 2.12 (3H, s, 9-CH₃), around 2.12 (1H, m, 11-H), overlapped with 9-CH₃), 1.30 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.2 (s, C-14), 149.4 (s, C-8), 146.4 (s, C-10), 143.8 (s, C-7), 125.9 (s, C-6a), 119.0 (s, C-10a), 117.3 (s, C-9), 78.6 (s, C-16), 60.3 (q, 7-OCH₃), 60.1 (q, 8-OCH₃), 60.0 (d, C-6), 55.1 (d, C-11a), 52.1 (t, C-3 or C-4), 51.5 (t, C-1), 45.8 (t, C-3 or C-4), 44.1 (t, C-12), 28.3 (q, C-17), 27.9 (t, C-11), 9.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3404, 2934, 2851, 2835, 1697, 1460, 1366, 1252, 1169, 1119, 1063.

LR-MS (FAB⁺) : 408 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺) : Calcd for C₂₁H₃₄N₃O₅, 408.2498. Found :
408.2506.

135a の N-Me 化反応

135a (17.3 mg, 0.04 mmol) の MeOH : CH₃CN (1 : 1, 1.5 mL, v/v) 溶液に室温にて 37%ホルマリン(150 μL) 及び NaBH₃CN (12.6 mg, 0.2 mmol) を加えた後、酢酸 (46 μL, 0.8 mmol) を 1 分間かけて加えた。30 分後の TLC にて原料の消失を確認したため後処理を開始した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた後、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (21.3 mg, 理論値 17.8 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (30 : 1) 溶出部より 112a (15.3 mg, 収率 86%) を得た。
112a の各種スペクトルデータはすでに p. 237 に示した。

第四章

第一節

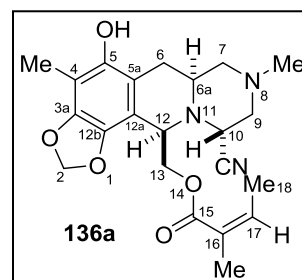
98a に対する光化学反応

98a (9.5 mg, 0.023 mmol) を CH₂Cl₂ (58 mL) 溶液とし Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 2 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 15.0 mg (理論値 35.1 mg) を得た。残渣をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (200 : 9 : 1) 溶出部より **136a** (7.0 mg, 65%) を得、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **137** (2.2 mg, 32%) を得た。

((6a*S**,10*R**,12*R**)-10-Cyano-5-hydroxy-4,8-dimethyl-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate (**136a**)

136a : 淡紫色アモルファス

¹H-NMR (500 MHz, C₅D₅N) δ : 5.89 (1H, qq, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 17-H), 5.88 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 2-H), 5.78 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 2-H), 4.90 (1H, dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 13-H), 4.71 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, 10-H), 4.61 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, 12-H), 4.52 (1H, dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 13-H), 3.34 (1H, dd, *J* = 15.2, 2.5 Hz, 6-H_α), 3.20 (1H, tt, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 6a-H), 3.07 (1H, dt, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 9-H), 2.86 (1H, dt, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 7-H_α), 2.50 (1H, dd, *J* = 15.2, 12.2 Hz, 6-H_β), 2.38 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.2 Hz, 9-H), 2.37 (3H, s, 4-CH₃), 2.15 (3H, s, *N*-CH₃), 1.94 (3H, dq, *J* = 7.2, 1.5 Hz, C17-H₃), 1.89



(1H, t, $J = 10.7$ Hz, 7-H β), 1.81 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, 16-CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, C₅D₅N) δ : 167.7 (s, C-15), 147.6 (s, C-5), 145.1 (s, C-3a), 138.4 (d, C-17), 136.9 (s, C-12b), 128.1 (s, C-16), 118.7 (s, 10-CN), 115.8 (s, C-5a), 113.6 (s, C-12a), 108.3, (s, C-4), 101.2 (t, C-2), 65.4 (t, C-13), 61.6 (t, C-7), 57.1 (d, C-12), 56.9 (d, C-9), 53.3 (d, C-10), 53.1 (d, C-6a), 45.4 (q, *N*-CH₃), 28.9 (t, C-6), 20.7 (q, 16-CH₃), 15.9 (q, C-18), 10.0 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3435, 2945, 2228, 1715, 1460, 1435, 1248, 1231, 1101.

EI-MS m/z (%) : 413 (M⁺, 6), 386 (7), 300 (100), 273 (29).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₅ : 413.1951. Found : 413.1949.

((4*R**,6*R**,11a*S**)-4-Cyano-8-hydroxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate (137)

137 : 赤褐色アモルファス

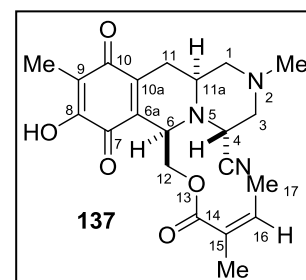
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (1H, br s,

OH), 6.07 (1H, qq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 16-H),

4.74 (1H, dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 12-H), 4.25

(1H, t, $J = 2.6$ Hz, 4-H), 4.18 (1H, dd, $J = 11.5,$

3.2 Hz, 12-H), 4.04 (1H, dd, $J = 4.3, 3.2$ Hz, 6-H), 3.06 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, 3-H), 2.94 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 1-H), 2.85 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, 11-H), 2.83 (1H, s, 11a-H), 2.34 (3H, s, *N*-CH₃), 2.34 (1H, s, 3-H), 1.97 (3H, s, 9-CH₃), 1.98-1.92 (1H, m, 11-H), 1.92 (3H, dq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 17-CH₃), 1.83 (1H, dd, $J = 10.1, 5.6$ Hz, 1-H),



1.78 (3H, quint, $J = 1.5$ Hz, 15-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.4 (s, C-10), 181.1 (s, C-7), 167.4 (s, C-14), 151.1 (s, C-8), 144.0 (s, C-10a), 139.2 (d, C-16), 134.2 (s, C-6a), 127.0 (s, C-15), 117.1 (s, C-9), 113.2 (s, C-4-CN), 61.8 (t, C-12), 60.7 (t, C-1), 56.3 (t, C-3), 55.8 (d, C-6), 51.3 (d, C-4), 50.3 (d, C-11a), 45.6 (q, *N*-CH₃), 26.8 (t, C-11), 20.6 (q, C-15-CH₃), 15.9 (q, C-17), 8.1 (q, C-9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3377, 2945, 2230, 1717, 1655, 1645, 1339, 1256, 1233, 1152.

EI-MS m/z (%) : 399 (M⁺, 14), 369 (14), 286 (100), 259 (13), 243 (7), 190 (7), 96 (7), 83 (14), 55 (5).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₁H₂₅N₃O₅ : 399.1791. Found : 399.1791.

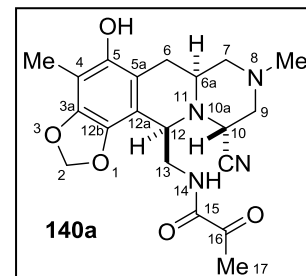
116a に対する光化学反応

116a (36.0 mg, 0.09 mmol) を CH₂Cl₂ (228 mL) 溶液とし Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 2 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 38.9 mg (理論値 36.0 mg) を得た。残渣をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane (7 : 3) 溶出部より **140a** (14.1 mg, 収率 39%) **140a**, **141** 含有フラクション 18.0 mg を得た。目的物含有フラクションを再度シリカゲル (3 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (200 : 0.9 : 0.1) 溶出部より **140a** (15.8 mg, 収率 43.9%)、CH₂Cl₂ : MeOH (4 : 1) 溶出部より **141** (5.1 mg, 収率 14.7%) を得た。

N-(((6*aS**,10*R**,12*R**)-10-Cyano-5-hydroxy-4,8-dimethyl-6,6*a*,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl)-2-oxopropanamide (140a)

140a : 淡赤色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ: 10.08 (1H, s, 5-OH), 8.84 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, *N*-H), 5.84 (1H, s, 2-H), 5.76 (1H, s, 2-H), 4.72 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, 10-H), 4.56 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, 12-H), 4.01



(1H, ddd, *J* = 13.6, 6.8, 3.9 Hz, 13-H), 3.94 (1H, dt, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 13-H), 3.29 (1H, dd, *J* = 15.1, 2.4 Hz, 6-H), 3.15 (1H, tt, *J* = 10.7, 2.4 Hz, 6*a*-H), 3.04 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 9-H), 2.82 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 7-H), 2.48 (1H, dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 6-H), 2.41 (3H, s, *NHCOCOCH*₃), 2.36 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 9-H), 2.27 (3H, s, 4-CH₃), 2.12 (3H, s, *N*-CH₃), 1.82 (1H, t, *J* = 10.7 Hz, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ: 196.8 (s, C-16), 161.4 (s, C-15), 146.6 (s, C-5), 144.2 (s, C-3*a*), 136.2 (s, C-12*b*), 117.8 (s, 10-CN), 114.8 (s, C-5*a*), 113.6 (s, C-12*a*), 107.3 (s, C-4), 100.2 (t, C-2), 60.7 (t, C-7), 56.5 (d, C-12), 56.1 (t, C-9), 51.9 (d, C-6*a*), 51.7 (d, C-10), 44.5 (q, *N*-CH₃), 41.3 (t, C-13), 28.1 (t, C-6), 23.9 (q, *NHCOCOCH*₃), 9.0 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3390, 2943, 2887, 2228, 1682, 1460, 1435, 1169, 1105.

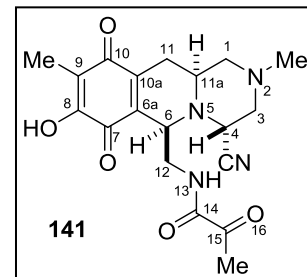
EI-MS *m/z* (%) : 400 (M⁺, 0.5), 373 (13), 300 (31), 273 (100), 216 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₀H₂₄N₄O₅ : 400.1747. Found : 400.1742.

N-(((4*R**,6*R**,11*aS**)-4-Cyano-8-hydroxy-2,9-dimethyl-7,10-dioxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)-2-oxopropanamide (141)

141 : 赤色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.09 (1H, br s, *N*-H), 7.05 (1H, br s, 8-OH), 4.18 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, 4-H), 4.00 (1H, br s, 6-H), 3.90 (1H, ddd, *J* = 14.6, 8.7, 1.7 Hz, 12-H), 3.40 (1H, dt,



J = 14.6, 4.5 Hz, 12-H), 3.10 (1H, dt, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 3-H), 2.96 (1H, dt, *J* = 11.1, 2.3 Hz, 1-H), 2.80 (1H, m, 11*a*-H), 2.79 (1H, dd, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 11-H), around 2.36-2.39 (1H, m, 3-H), 2.39 (3H, s, *N*HCOCOCH₃), 2.36 (3H, s, *N*-CH₃), 1.95 (3H, s, 9-CH₃), 1.89 (3H, s, 9-CH₃), 1.89 (1H, ddd, *J* = 17.5, 11.1, 3.4 Hz, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.7 (s, C-15), 185.2 (s, C-10), 181.0 (s, C-7), 160.5 (s, C-14), 151.3 (s, C-8), 143.8 (s, C-6*a* or C-10*a*), 134.3 (s, C-6*a* or C-10*a*), 117.0 (s, C-9), 116.8 (s, 4-CN), 60.6 (t, C-1), 56.5 (t, C-3), 56.5 (d, C-6), 50.9 (d, C-4), 50.2 (d, C-11*a*), 45.5 (q, *N*-CH₃), 39.9 (t, C-12), 26.6 (t, C-11), 24.5 (q, *N*HCOCOCH₃), 8.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3370, 2928, 2853, 2230, 1684, 1661, 1643, 1341.

EI-MS *m/z* (%) : 386 (M⁺, 4), 359 (9), 287 (100), 286 (99), 259 (50),

243(15), 218 (10), 190 (15), 96 (10).

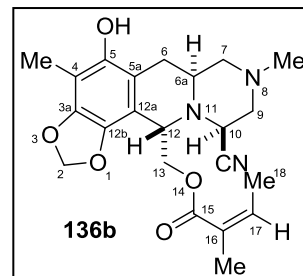
HR-EI-MS : Calcd for C₁₉H₂₂N₄O₅ : 386.1590. Found : 386.1591.

((6a*S**,10*R**,12*S**)-10-Cyano-5-hydroxy-4,8-dimethyl-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate (136b)

98b (35.1 mg, 0.085 mmol) を CH₂Cl₂ (215 mL) に溶解させ Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 3 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 40.9 mg (理論値 35.1 mg) を得た。残渣をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (20 : 0.9 : 0.1) 溶出部より目的物 (31.2 mg, 89%) を得た。

136b : 紫色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.07 (1H, qq, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 17-H), 5.93 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 2-H), 5.89 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 2-H), 4.54 (1H, dd, *J* = 11.5, 9.6 Hz, 13-H), 4.43 (1H, br s, 5-OH), 4.29



(1H, dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 12-H), 4.20 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 13-H), 3.82 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, 10-H), 3.42 (1H, dq, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 6a-H), 3.16 (1H, dd, *J* = 16.1, 12.2 Hz, 6-H), 2.82 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 9-H), 2.65 (1H, br dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 7-H), 2.49-2.44 (1H, m, 7-H, overlapped with 6-H and 9-H), 2.48 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 9-H), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.1, 4.2 Hz, 6-H), 2.34 (3H, s, *N*-CH₃), 2.12 (3H, s, 4-CH₃), 1.98 (3H, dq, *J* = 7.1,

1.4 Hz, C17-H₃), 1.90 (3H, quint, $J = 1.4$ Hz, 16-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (s, C-15), 146.1 (s, C-5), 144.1 (s, C-3a), 137.8 (d, C-17), 137.3 (s, C-12b), 127.8 (s, C-16), 119.9 (s, 10-CN), 113.2 (s, C-5a), 110.6 (s, C-12a), 106.5, (s, C-4), 101.0 (t, C-2), 62.3 (t, C-13), 59.2 (t, C-7), 57.9 (t, C-9), 57.7 (d, C-12), 50.4 (d, C-10), 47.0 (d, C-6a), 45.9 (q, *N*-CH₃), 23.0 (t, C-6), 20.6 (q, 16-CH₃), 15.8 (q, C-18), 8.8 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2920, 2611, 2225, 1701, 1454, 1435, 1387, 1261, 1244, 1153, 1098, 1076, 1047.

EI-MS m/z (%) : 413 (M⁺, 0.2), 386 (26), 273 (100).

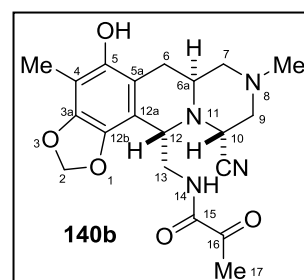
HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₅ : 413.1951. Found : 413.1952.

N-(((6a*S**,10*R**,12*S**)-10-Cyano-5-hydroxy-4,8-dimethyl-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl)-2-oxopropanamide (140b)

116b (12.0 mg, 0.03 mmol) を CH₂Cl₂ (76 mL) に溶解させ Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 5 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 13.2 mg (理論値 12.0 mg) を得た。残渣をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (30 : 1) 溶出部より **140b** (10.6 mg, 88%) を得た。

140b : 淡赤色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36 (1H, br s, *N*-H), 5.95 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, 2-H), 5.89 (1H,



d, $J = 1.3$ Hz, 2-H), 4.53 (1H, br s, 5-OH), 3.95 (1H, dd, $J = 10.1$, 4.6 Hz, 12-H), 3.85 (1H, ddd, $J = 16.6$, 8.0, 4.6 Hz, 13-H), 3.76 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, 10-H), 3.32 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, 6-H), 3.34 (1H, br s, 6a-H), 3.23 (1H, ddd, $J = 16.6$, 10.1, 4.6 Hz, 13-H), 2.93 (1H, dt, $J = 11.4$, 2.6 Hz, 9-H), 2.81 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, 7-H), 2.49 (3H, s, NHCOCOCH₃), 2.44-2.47 (1H, m, 9-H), 2.45 (1H, dd, $J = 12.6$, 3.0 Hz, 7-H), 2.41 (1H, dd, $J = 11.8$, 3.2 Hz, 6-H), 2.37 (3H, s, *N*-CH₃), 2.11 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 197.2 (s, NHCOCOCH₃), 160.0 (s, NHCOCOCH₃), 146.2 (s, C-5), 144.1 (s, C-3a), 137.3 (s, C-12b), 119.9 (s, 10-CN), 112.9 (s, C-12a), 111.2 (s, C-5a), 106.7 (s, C-4), 101.0 (t, C-2), 58.7 (t, C-7), 58.3 (d, C-12), 57.7 (t, C-9), 50.3 (d, C-10), 46.6 (d, C-6a), 45.9 (q, *N*-CH₃), 40.4 (t, C-13), 24.6 (q, NHCOCOCH₃), 22.3 (t, C-6), 8.8 (q, 4-CH₃).

IR (KBr) cm⁻¹: 3372, 2926, 2855, 2803, 2228, 1724, 1682, 1530, 1460, 1431, 1103.

EI-MS m/z (%): 400 (M⁺, 0.4), 373 (13), 300 (50), 273 (100), 216 (6).

HR-EI-MS: Calcd for C₂₀H₂₄N₄O₅: 400.1747. Found: 400.1736.

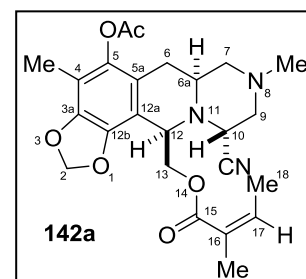
((6a*S**,10*R**,12*R**)-5-Acetoxy-10-cyano-4,8-dimethyl-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate (142a)

136a (14.5 mg, 0.035 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に 0 °C にて

Et₃N (10.0 μL, 0.07 mmol), AcCl (5.0 mL, 0.07 mmol) を加え室温にて攪拌した。30 分後原料の消失を確認し後処理を開始した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させ CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 19.0 mg (理論値 15.2 mg) を残渣シリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂:MeOH (100:1) 溶出部より目的物 (14.1 mg, 93%) を得た。

142a : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.06 (1H, qq, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 17-H), 6.02 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, 2-H), 5.94 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, 2-H), 4.63 (1H, dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 13-H), 4.27 (1H, br t, *J* = 2.2 Hz, 10-H), 4.23 (1H, br t, *J* = 3.8 Hz, 12-H), 4.16 (1H, dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 13-H), 3.02 (1H, dt, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 9-H), 2.94 (1H, tt, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 6a-H), 2.88 (1H, dt, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 7-H), 2.46 (1H, br d, *J* = 14.2 Hz, 6-H), 2.36 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 9-H), 2.32 (3H, s, *N*-CH₃), 2.31 (3H, s, OAc), 2.16 (1H, dd, *J* = 14.2, 10.4 Hz, 6-H), 2.02 (3H, s, 9-CH₃), 1.92 (3H, dq, *J* = 7.6, 1.5 Hz, C18-H₃), 1.85 (1H, br dd, *J* = 11.7, 10.4 Hz, 7-H), 1.80 (3H, quint, *J* = 1.5 Hz, 16-CH₃).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.8 (s, OCOCH₃), 167.6 (s, C-15), 144.7 (s, C-3a), 140.9 (s, C-12b), 140.4 (s, C-5), 139.0 (d, C-17), 127.4 (s, C-16), 119.9 (s, C-5a), 117.5 (s, 10-CN), 113.1 (s, C-12a), 111.8 (s, C-4), 101.6 (t, C-2), 64.3 (t, C-13), 61.2 (t, C-7),

56.5 (t, C-9), 56.2 (d, C-12), 52.3 (d, C-10), 51.6 (d, C-6a), 45.6 (q, *N*-CH₃), 27.9 (t, C-6), 20.6 (q, 16-CH₃), 20.3 (s, OCOCH₃), 15.8 (q, C-18), 9.5 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2943, 2228, 1763, 1717, 1460, 1231, 1196, 1152.

EI-MS *m/z* (%) : 455 (M⁺, 0.8), 428 (9), 342 (100), 315 (33), 273 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₉N₃O₆ : 455.2056. Found : 455.2055.

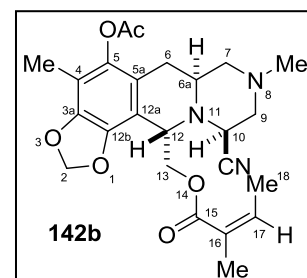
((6a*S**,10*R**,12*S**)-5-Acetoxy-10-cyano-4,8-dimethyl-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-12-yl)methyl (Z)-2-methylbut-2-enoate (142b)

136b (31.2 mg, 0.076 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0 °C にて Et₃N (11.6 μL, 83.1 μmol), AcCl (5.6 μL, 83.1 μmol) を加え、室温にて攪拌した。10 分後原料が残っていたため、Et₃N (11.6 μL, 83.1 μmol), AcCl (5.6 μL, 83.1 μmol) を追加した。30 分後原料の消失を確認し後処理を開始した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させ CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 乾燥、溶媒留去。残渣 (39.9 mg, 理論値 34.35 mg) をシリカゲル (4 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (3 : 2) 溶出部より **142b** (28.1 mg, 82%)

を得た。

142b : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.07 (1H, qq, *J*



= 7.4, 1.5 Hz, 17-H), 6.00 (1H, d, J = 1.5 Hz, 2-H), 5.96 (1H, d, J = 1.5 Hz, 2-H), 4.53 (1H, dd, J = 11.7, 9.3 Hz, 13-H), 4.32 (1H, br s, 12-H), 4.23 (1H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 13-H), 3.84 (1H, br s, 10-H), 3.37 (1H, dt, J = 4.3, 3.3 Hz, 9-H), 3.09 (1H, br s, 6-H), 2.80 (1H, dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 9-H), 2.58 (1H, br d, J = 10.5 Hz, 7-H), 2.48 (1H, br t, J = 10.5 Hz, 7-H), 2.59-2.45 (1H, m, 9-H), 2.34 (3H, s, N -CH₃), 2.32 (3H, s, OAc), 2.25 (1H, m, 6-H), 2.01 (3H, s, 4-CH₃), 1.98 (3H, dq, J = 7.4, 1.5 Hz, C18-H₃), 1.89 (3H, quint, J = 1.5 Hz, 16-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0 (s, OCOCH₃), 167.5 (s, C-15), 144.2 (s, C-3a), 141.7 (s, C-5), 141.3 (s, C-12b), 137.9 (d, C-17), 127.7 (s, C-16), 120.4 (s, C-5a), 119.5 (s, 10-CN), 112.4 (s, C-4), 111.1 (s, C-12a), 101.6 (t, C-2), 62.1 (t, C-13), 59.0 (t, C-7), 57.7 (t, C-9), 57.3 (d, C-12), 50.2 (d, C-10), 46.8 (d, C-6a), 45.8 (q, N -CH₃), 23.5 (t, C-6), 20.6 (q, 16-CH₃), 20.4 (s, OCOCH₃), 15.8 (q, C-18), 9.5 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2945, 2803, 2226, 1763, 1717, 1458, 1437, 1231, 1204, 1153, 1076.

EI-MS m/z (%) : 455 (M⁺, 0.8), 428 (28), 342 (95), 315 (100), 273 (14).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₉N₃O₆ : 455.1056. Found : 455.2055.

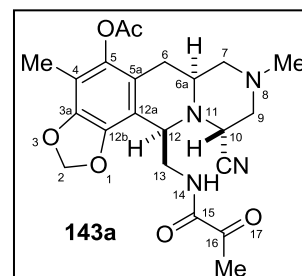
(6a*S*^{*},10*R*^{*},12*R*^{*})-10-Cyano-4,8-dimethyl-12-((2-oxopropan-
amido)methyl)-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]-

pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-5-yl acetate (**143a**)

116a (12.0 mg, 0.03 mmol) を CH₂Cl₂ (76 mL) に溶解させ、Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 2 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 13.0 mg (理論値 12.0 mg) を得た。この残渣の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0 °C にて Et₃N (4.6 μL, 0.033 mmol), AcCl (2.3 μL, 0.033 mmol) を加え、室温にて攪拌した。1 時間後原料が残っていたため、Et₃N (4.6 μL, 0.033 mmol), AcCl (2.3 μL, 0.033 mmol) を追加し、さらに 1 時間攪拌したところ原料の消失を確認したので後処理を開始した。5% NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させ CH₂Cl₂ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 13.9 mg (理論値 13.3 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH : 28%NH₃ 水溶液 (200 : 0.9 : 0.1) 溶出部より **143a** 含有フラクション (11.3 mg) を得た。**143a** 含有フラクションを再度シリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (3 : 7) ~ AcOEt only 溶出部より **143a** (8.0 mg, 収率 60%)を得た。

143a : 淡黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.09 (1H, br t, *J* = 5.5 Hz, *N*-H), 6.06 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, 2-H), 5.96 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, 2'-H), 4.20 (1H, br s, 10-H), 4.17 (1H, br dd, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 12-H), 3.85 (1H, ddd, *J* = 14.1, 5.5, 1.8 Hz,



13-H), 3.47 (1H, br dt, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 13-H), 3.11 (1H, br d, *J* =

11.2 Hz, 9-H), 2.95 (1H, m, 6a-H), 2.95 (1H, br d, $J = 10.1$ Hz, 7-H), 2.46 (1H, br d, $J = 15.5$ Hz, 6-H), 2.39 (3H, s, NHCOCOCH_3), around 2.37 (1H, m, 9-H, overlapped with $N\text{-CH}_3$), 2.37 (3H, br s, $N\text{-CH}_3$), 2.30 (3H, s, OCOCH_3), 2.08 (1H, dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, 6-H), 2.01 (3H, s, 4- CH_3), 1.90 (1H, br t, $J = 10.1$ Hz, 7-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.8 (s, C-16), 168.7 (s, OCOCH_3), 160.4 (s, C-15), 144.9 (s, C-3a), 140.9 (s, C-12b), 140.5 (s, C-5), 119.7 (s, C-5a), 117.2 (s, 10-CN), 113.2 (s, C-12a), 112.2 (s, C-4), 101.7 (t, C-2), 61.0 (t, C-7), 56.7 (d, C-12), 56.6 (t, C-9), 51.4 (d, C-10), 51.2 (d, C-6a), 45.6 (q, $N\text{-CH}_3$), 40.5 (t, C-13), 28.0 (t, C-6), 24.4 (q, NHCOCOCH_3), 20.3 (q, OCOCH_3), 9.4 (q, 4- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2941, 2228, 1761, 1688, 1460, 1206, 1196, 1107.

EI-MS m/z (%): 測定依頼中.

HR-EI-MS: 測定依頼中.

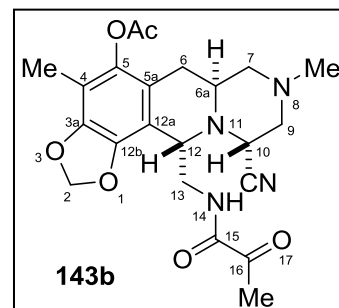
(6a*S**,10*R**,12*S**)-10-Cyano-4,8-dimethyl-12-((2-oxopropan-amido)methyl)-6,6a,7,9,10,12-hexahydro-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-5-yl acetate (143b)

116b (12.0 mg, 0.03 mmol) を CH_2Cl_2 (76 mL) に溶解させ Ar 雰囲気下、18W 蛍光灯を照射しながら 2 時間激しく攪拌した。原料の消失を確認し後処理を開始した。反応液を留去し、残渣 14.1 mg (理論値 12.0 mg) を得た。この残渣の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に 0 °C

にて Et_3N (4.6 μL , 0.033 mmol), AcCl (2.3 μL , 0.033 mmol) を加え室温にて攪拌した。10 分後原料が残っていたため、 Et_3N (4.6 μL , 0.033 mmol), AcCl (2.3 μL , 0.033 mmol) を追加し、さらに 30 分攪拌させたところ、原料の消失を確認したので後処理を開始した。5% NaHCO_3 水溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させ CH_2Cl_2 (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 13.3 mg (理論値 13.3 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_3 水溶液 (100 : 0.9 : 0.1) 溶出部より **143b** 含有フラクション (9.5 mg) を得た。この **143b** 含有フラクションを再度シリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (3 : 7) ~ AcOEt : MeOH (9 : 1) 溶出部より **143b** (8.3 mg, 収率 63%) を得た。

143b : 淡黄色アモルファス

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (1H, t, J = 5.6 Hz, N -H), 6.03 (1H, d, J = 1.5 Hz, 2-H), 5.97 (1H, d, J = 1.5 Hz, 2-H), 4.01 (1H, br s, 12-H), 3.86 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 13-H),



3.78 (1H, br s, 10-H), 3.32 (3H, br s, 11-H, 11a-H, 13-H), 2.93 (1H, d, J = 10.8 Hz, 9-H), 2.74 (1H, br d, J = 9.1 Hz, 7-H), 2.32-2.49 (3H, m, 7-H, 9-H, 6-H, overlapped with N - CH_3), 2.49 (3H, s, $\text{NHCOCOC}\underline{\text{H}}_3$), 2.39 (3H, s, N - CH_3), 2.32 (3H, s, OCOCH_3), 2.01 (3H, s, 4- CH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 197.1 (s, $\text{NHCOCOC}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 169.1 (s, OCOCH_3), 160.0 (s, $\text{NHC}\underline{\text{O}}\text{COCH}_3$), 144.4 (s, C-3a), 141.8 (s, C-5),

141.4 (s, C-12b), 119.7 (s, 10-CN), 119.7 (s, C-5a), 112.6 (s, C-4), 111.7 (s, C-12a), 101.7 (t, C-2), 58.3 (t, C-7), 57.8 (d, C-12), 57.6 (t, C-9), 50.1 (d, C-10), 46.5 (d, C-6a), 45.8 (q, *N*-CH₃), 40.3 (t, C-13), 24.5 (q, *N*HCOCOCH₃), 22.7 (t, C-6), 20.4 (q, OCOCH₃), 9.5 (q, 4-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3381, 2940, 2853, 2803, 2226, 1761, 1722, 1686, 1526, 1460, 1431, 1371, 1204, 1175, 1107, 1076.

LR-MS (FAB⁺) : 443 [M+H]⁺.

HR-MS (FAB⁺): Calcd for C₂₂H₂₇N₄O₆, 443.1930 Found: 443.1931.

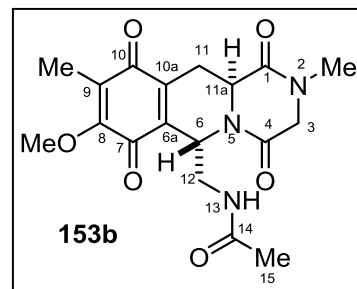
((6*S*^{*},11*aS*^{*})-8-Methoxy-2,9-dimethyl-1,4,7,10-tetraoxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl acetate (153)

52b (10.0 mg, 0.03 mmol) を Ac₂O (0.75 mL) に溶解させ、室温にて攪拌開始した。反応 1 時間後 TLC にて原料の消失が認められ、標品との直接比較によりアセチル化された化合物の生成を確認した。さらに室温にて 12 時間攪拌を続け、反応に変化が無い事を TLC にて確認した後に AcOH (0.75 mL) を加えた。1.5 時間後の TLC にて、変化が無かったので後処理を開始した。反応液を水 (20 mL) にあけ、1 時間攪拌。次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えたのちに AcOEt (40 mL x 3) 抽出、有機層合わせ、飽和食塩水洗浄、乾燥。残渣 (10.9 mg, 理論値 11.3 mg) をシリカゲル (5 g) の

カラムクロマトにて精製して AcOEt (only) 溶出部より **153b** (9.1 mg, 収率 81 %) を得た。

153b : 黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.82 (1H, br dtd, $J = 5.1, 2.6, 1.0$ Hz, 6-H), 4.70 (1H, dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 12-H), 4.45 (1H, dd, $J = 11.9, 4.3$ Hz, 11a-H), 4.29 (1H, dd, $J = 11.9,$



2.9 Hz, 12-H), 4.05 (2H, s, 3-H x 2), 4.05 (3H, s, 8-OCH₃), 3.40 (1H, ddd, $J = 19.7, 4.3, 1.0$ Hz, 11-H), 3.03 (3H, s, *N*-CH₃), 2.45 (1H, ddd, $J = 19.7, 11.9, 2.7$ Hz, 11-H), 2.02 (3H, s, 14-CH₃), 1.96 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 185.4 (s, C-10), 180.3 (s, C-7), 170.3 (s, C-14), 163.7 (s, C-1), 161.4 (s, C-4), 155.7 (s, C-8), 140.2 (s, C-10a), 134.6 (s, C-6a), 128.3 (s, C-9), 64.8 (t, C-12), 61.0 (q, 8-OCH₃), 52.6 (d, C-11a), 51.2 (t, C-3), 48.2 (d, C-6), 33.6 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 21.0 (q, C-15), 8.9 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 1744, 1663, 1227 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%) : 376 (M^+ , 8), 303 (100), 275 (14), 204 (24).

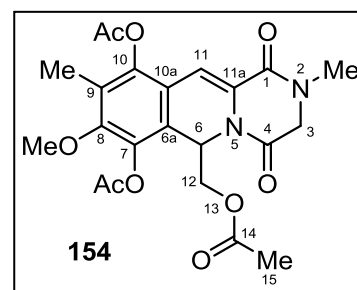
HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$, 376.1271. Found : 376.1271.

6-(Acetoxymethyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-1,4-dioxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-7,10-diyl diacetate
(154)

52b (10.0 mg, 0.03 mmol) の Ac_2O (375 μL) 溶液に室温にて **pyridine** (1.5 mL) を加え 20 時間攪拌した。ピリジンを減圧留去、残留物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を加え、 CHCl_3 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (13.8 mg, 理論値 13.8 mg) をシリカゲル (11 g) のカラムクロマトにて精製して Hexane : AcOEt (3 : 7) 溶出部より **154** (11.6 mg, 収率 83 %) を得た。

154 : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 (1H, s, 11-H), 6.26 (1H, dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 6-H), 4.25 (1H, dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 12-H), 4.15 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 4.07 (1H, d, $J =$



17.6 Hz, 3-H), 3.80 (1H, dd, $J = 11.7, 9.8$ Hz, 12-H), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.08 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.49 (3H, s, 10 or 7- OCH_3), 2.40 (3H, s, 10 or 7- OCH_3), 2.09 (3H, s, 9- CH_3), 2.00 (3H, s, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8 (s, C-14), 169.1 (s, 7 or 10- OCH_3), 168.6 (s, 7 or 10- OCH_3), 162.2 (s, C-4), 158.6 (s, C-1), 152.0 (s, C-8), 144.0 (s, C-10), 138.9 (s, C-7), 126.6 (s, 6a or 9 or 10a or 11a), 126.6 (s, 6a or 9 or 10a or 11a), 120.6 (s, 6a or 9 or 10a or 11a), 119.2 (s, 6a or 9 or 10a or 11a), 108.8 (d, C-11), 62.8 (t, C-2), 61.1 (q, 8- OCH_3), 51.9 (t, C-3), 47.6 (d, C-6), 33.8 (q, $N\text{-CH}_3$), 20.7 (q, C-15), 20.6 (q, 7 or 10- OCOCH_3), 20.5 (q, 7 or 10- OCOCH_3), 10.1 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 2938, 1765, 1694, 1379, 1184, 1057.

EI-MS m/z (%) : 460 (M^+ , 13), 387 (100), 345 (61), 317 (24), 204 (14).

HR-EI-MS : Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_9$, 460.1481. Found : 460.1481.

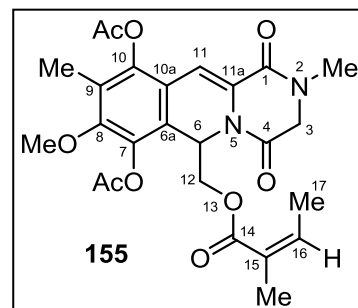
(*Z*)-8-Methoxy-2,9-dimethyl-6-(((2-methylbut-2-enoyl)oxy)-methyl)-1,4-dioxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-7,10-diyl diacetate (**155**)

54b (12.5 mg, 0.03 mmol) の Ac_2O (375 μ L) 溶液に室温にて *pyridine* (1.5 mL) を加え 20 時間攪拌した。ピリジンを減圧留去、残留物に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30 mL) を加え、 $CHCl_3$ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (16.9 mg, 理論値 15.0 mg) をシリカゲル (12 g) のカラムクロマトにて精製して $AcOEt$: *Benzene* (3 : 7) 溶出部より **155** (13.0 mg, 収率 87 %) を得た。

155 : 無色アモルファス

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.95 (1H, s, 11-H), 6.29 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 6-H), 6.07 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, 16-H), 4.29 (1H, d, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 12-H), 4.14 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, 3-H), 4.02 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, 3-H), 3.94 (1H, dd, $J = 11.7, 8.8$ Hz, C12-H), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.06 (3H, s, *N*- CH_3), 2.50 (3H, s, 7 or 10- OCH_3), 2.40 (3H, s, 7 or 10- OCH_3), 2.10 (3H, s, 9- CH_3), 1.95 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, 16- CH_3), 1.80 (3H, s, 15- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.0 (s, 7 or 10- $OCOCH_3$), 168.5



(s, 7 or 10-OCOCH₃), 167.1 (s, C-14), 162.1 (s, C-4), 158.7 (s, C-1), 151.9 (s, C-8), 144.0 (s, C-10), 139.4 (d, C-16), 138.9 (s, C-7), 127.1 (6a or 9 or 10a or 11a or 15), 126.7 (6a or 9 or 10a or 11a or 15), 126.5 (6a or 9 or 10a or 11a or 15), 120.9 (6a or 9 or 10a or 11a or 15), 119.3 (6a or 9 or 10a or 11a or 15), 108.8 (d, C-11), 62.6 (t, C-12), 61.1 (q, 8-OCH₃), 51.9 (t, C-3), 47.7 (d, C-6), 33.8 (q, N-CH₃), 20.6 (q, 7 or 10-OCOCH₃), 20.5 (q x 2, 15-CH₃ and 7 or 10-OCOCH₃), 15.7 (q, C-17), 10.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2953, 1769, 1693, 1626, 1384, 1184.

EI-MS *m/z* (%) : 500 (M⁺, 9), 387 (100), 345 (48), 317 (16), 204 (11).

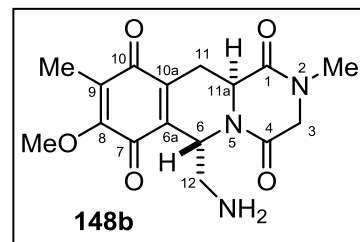
HR-EI-MS : Calcd for C₂₅H₂₈N₂O₉, 500.1795. Found : 500.1793.

6-(Acetamidomethyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-1,4-dioxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-7,10-diyl diacetate
(156)

147b (23.2 mg, 0.05 mmol) の EtOH (1 mL) 懸濁液に室温にてヒドラジン-水和物 (0.1 mL) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液にベンゼン (30 mL) を加えて希釈、1N / HCl 水溶液 (30 mL) を加えて分液操作を行った。得られた水層を 5%NH₃ 水溶液にて pH 9 のアルカリ性にし、CHCl₃ (50 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (60 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去して残渣 (16.1 mg, 理論値 16.7 mg) を得た。

148b : 緑色アモルファス (残渣を測定)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.63 (1H, br dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 6-H), 4.47 (1H, dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, C-11a-H), 4.07 (2H, s, 3-H₂), 4.01 (3H, s, 8-OCH₃), 3.33 (1H, dd, $J = 19.6,$

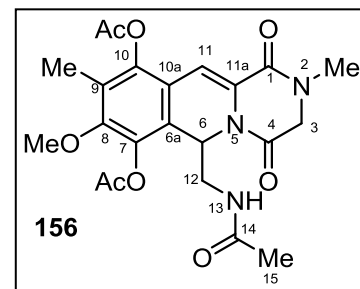


4.3, 11-H α), 3.20 (1H, dd, $J = 13.6, 3.5$ Hz, C-12-H), 3.02 (3H, s, *N*-CH₃), 2.88 (1H, dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 12-H), 2.45 (1H, dd, $J = 19.6, 11.8, 2.3$ Hz, 11-H β), 1.95 (3H, s, 9-CH₃).

上記の残渣 **148b** の Ac_2O (0.5 mL) 溶液に室温にて *pridine* (2.0 mL) を加え 87 時間攪拌した。ピリジンを減圧留去、残留物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を加え、 CHCl_3 (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (25.3 mg, 理論値 23.0 mg) をシリカゲル (8 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH (15 : 1) 溶出部より **156** (18.4 mg, 収率 80 %) を得た。

156 : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 9.13 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, *N*-H), 7.27 (1H, s, 11-H), 6.64 (1H, dd, $J = 8.5, 3.3$ Hz, 6-H), 4.13 (2H, s,



3-H₂), 3.86 (1H, ddd, $J = 13.5, 6.2, 3.3$ Hz, 12-H), 3.70 (3H, s, 8-OCH₃), 3.39 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.5, 6.2$ Hz, 12-H), 2.74 (3H, s, *N*-CH₃), 2.52 (3H, s, 7 or 10-OAc), 2.26 (3H, s, 7 or 10-OAc), 2.08 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 171.1 (s, C-14), 169.4 (s, 7 or 10-OAc), 168.9 (s, 7 or 10-OAc), 163.2 (s, C-4), 158.3 (s, C-1),

152.1 (s, C-8), 144.2 (s, C-10), 139.3 (s, C-6a or 10a or 11a),
128.5 (s, C-7), 126.1 (s, C-9), 123.1-123.9 (s, C-6a or 10a or 11a),
119.9 (s, C-6a or 10a or 11a), 107.4 (d, C-11), 61.0 (q, 8-OCH₃),
52.1 (t, C-3), 48.8 (d, C-6), 42.0 (t, C-12), 33.1 (q, *N*-CH₃), 23.0 (q,
C-15), 20.5 (q, 7 or 10-OAc), 20.0 (q, 7 or 10-OAc), 10.1 (q,
9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3399, 2936, 1767, 1686, 1624, 1387, 1186.

EI-MS *m/z* (%) : 459 (M⁺, 5), 387 (100), 345 (51), 317 (25), 274
(10), 204 (16).

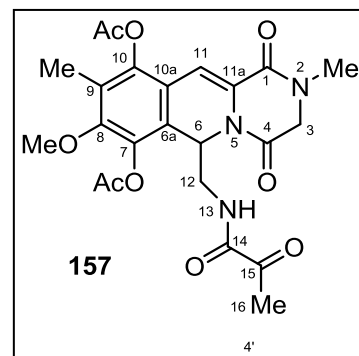
HR-EI-MS : Calcd for C₂₂H₂₅N₃O₈, 459.1642. Found : 459.1643.

8-Methoxy-2,9-dimethyl-1,4-dioxo-6-((2-oxopropanamido)-
methyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-7,10
-diyl diacetate (**157**)

62b (16.1 mg, 0.04 mmol) の Ac₂O (0.5 mL) 溶液に室温にて
pyridine (2.0 mL) を加え 51 時間攪拌した。ピリジンを減圧留去、
残留物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え、CHCl₃ (30 mL x 3)
抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留
去。残渣 (25.1 mg, 理論値 19.5 mg) をシリカゲル (8 g) のカラ
ムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (9 : 1) 溶出部より **157**
(12.9 mg, 収率 66 %) を得た。

157 : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 (1H, br
t, *J* = 6.3 Hz, *N*-H), 6.90 (1H, s, 11-H), 6.18



(1H, dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 6-H), 4.12 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, 3-H), 4.04 (1H, d, 17.7 Hz, 3-H), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.56 (1H, ddd, $J = 13.6, 6.3, 3.4$ Hz, 12-H), 3.20 (1H, br ddd, $J = 13.6, 8.0, 6.3$ Hz, 12-H), 3.06 (3H, s, *N*-CH₃), 2.50 (3H, s, 7 or 10-OAc), 2.44 (3H, s, 15-CH₃), 2.39 (3H, s, 7 or 10-OAc), 2.10 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.5 (s, C-15), 169.0 (s, 7 or 10-OAc), 168.5 (s, 7 or 10-OAc), 162.4 (s, C-4), 160.9 (s, C-14), 158.5 (s, C-1), 151.9 (s, C-8), 144.1 (s, C-10), 138.7 (s, C-7), 126.7 (s, C-9), 126.6 (s, C-10a or 11a), 121.6 (s, C-6a), 119.0 (s, C-10a or 11a), 108.7 (d, C-11), 61.1 (q, 8-OCH₃), 51.8 (t, C-3), 47.7 (d, C-6), 41.7 (t, C-12), 33.8 (q, *N*-CH₃), 24.3 (q, C-16), 20.6 (q, 7 or 10-OAc), 20.5 (q, 7 or 10-OAc), 10.1 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 1767, 1722, 1690, 1626, 1383, 1184.

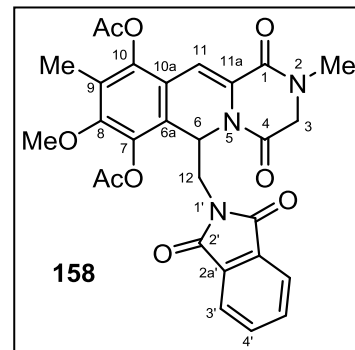
EI-MS m/z (%) : 487 (M⁺, 2), 387 (100), 345 (49), 317 (18), 303 (8), 274 (8), 204 (14).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₃H₂₅N₃O₉, 487.1591. Found : 487.1589.

6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-1,4-dioxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-7,10-diyl diacetate (158)

147b (18.5 mg, 0.04 mmol) の Ac₂O (0.5mL) 溶液に室温にて pyridine (2 mL) を加え 21 時間攪拌した。ピリジンを減圧留去、残留物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え、CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留

去。残渣 (23.3 mg, 理論値 21.9 mg) をシリカゲル (10 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt : Hexane : Benzene (9 : 3 : 1) 溶出部より **158** (20.4 mg, 93 %) を得た。



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 3'-H₂), 7.71 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 4'-H₂), 7.04 (1H, s, 11-H), 6.28 (1H, dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 6-H), 4.04 (1H, dd, $J =$

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.3 (s, 7 or 10-OAc), 168.5 (s, 7 or 10-OAc), 168.1 (s, C-2'), 162.6 (s, C-4), 158.2 (s, C-1), 151.9 (s, C-8), 144.1 (s, C-10), 138.7 (s, C-7), 134.0 (d, C-4'), 131.9 (s, C-2a'), 126.6 (s, C-9 and C-10a or C-11a), 123.3 (d, C-3'), 121.5 (s, C-6a), 119.0 (s, C-10a or 11a), 108.8 (d, C-11), 61.1 (q, 8-OCH₃), 51.7 (t, C-3), 47.8 (d, C-6), 39.1 (t, C-12), 33.8 (q, *N*-CH₃), 20.7 (q, 7 or 10-OAc), 20.5 (q, 7 or 10-OAc), 10.1 (q, 9-CH₃).

EI-MS m/z (%) : 547 (M^+ , 7), 387 (100), 345 (37), 317 (12), 274 (8),
 204 (12).

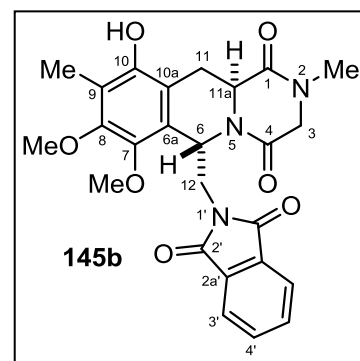
55b の部分脱メチル化

55b (29.6 mg, 0.06 mmol) の CH₂Cl₂ (3.8 mL) 溶液に -78 °C にて BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1mol/L, 0.45 mL, 0.45 mmol) を滴下し同温で 10 分間攪拌し、2 時間 40 分かけて -20 °C まで昇温し、19 時間攪拌した。反応液に 5 %NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加え反応を停止させ、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (32.4 mg, 理論値 28.7 mg) をシリカゲル (14 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (120 : 1) 溶出部より (6.1 mg) を得、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **145b** (23.3 mg) をそれぞれ得た。前者 (6.1 mg) は、再度シリカゲル (16 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (120 : 1) 溶出部より原料 (1.9 mg) を回収、同溶出部より 2 つの化合物の混合 Fr (2.2mg)、また CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **145b** (1.5 mg) を得た。さらに混合フラクション(2.2mg) を再度シリカゲル (25 g) のカラムクロマトにて精製して EtOH : Hexane (2 : 8) 溶出部より原料 (1.1 mg)、CHCl₃ : MeOH (10 : 1) 溶出部より **146b** (0.6 mg) を得た。

以上をまとめると **145b** (24.8 mg, 86 %)、**146b** (0.6 mg, 2 %)、原料 (3.0 mg, 10 %) 得た。

(6*S**,11*aS**)-6-(((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-4*H*-pyrazino-[1,2-*b*]isoquinoline-1,4(6*H*)-dione (**145b**)

145b : 淡黄色アモルファス



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.40 (1H, s, 10-OH), 7.89 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 3'-H₂), 7.84 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 4'-H₂), 5.88 (1H, dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 6-H), 4.57 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 11a-H), 4.05 (1H, dd, $J = 14.1, 3.9$ Hz, 12-H), 3.96 (1H, dd, $J = 14.1, 10.7$ Hz, 12-H), 3.96 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), 3.70 (3H, s, 8-OCH₃), 3.59 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.23 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 11-H α), 2.82 (3H, s, *N*-CH₃), 2.63 (1H, dd, $J = 16.6, 12.5$ Hz, 11-H β), 2.07 (3H, s, 9-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 167.8 (s, C-2'), 164.5 (s, C-1), 162.4 (s, C-4), 149.4 (s, C-8), 148.8 (s, C-10), 142.5 (s, C-7), 134.5 (d, C-4'), 131.5 (s, C-2a'), 123.1 (d, C-3'), 122.7 (s, C-6a), 118.5 (s, C-9), 116.8 (s, C-10a), 60.3 (q, 7-OCH₃), 59.9 (q, 8-OCH₃), 50.6 (d, C-11a), 50.3 (t, C-3), 47.4 (d, C-6), 38.3 (t, C-12), 32.6 (q, *N*-CH₃), 28.1 (t, C-11), 9.5 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3421, 2943, 1773, 1717, 1663, 1395.

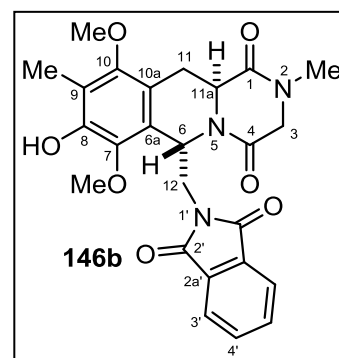
EI-MS m/z (%) : 479 (M^+ , 7), 319 (100), 291 (7), 220 (4).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$, 479.1693. Found : 479.1692.

(6*S**,11a*S**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-8-hydroxy-7,10-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-4*H*-pyrazino-[1,2-*b*]isoquinoline-1,4(6*H*)-dione (146b)

146b : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 3'-H₂), 7.72 (2H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz, 4'-H₂), 6.16 (1H, dd, $J = 11.0, 3.4$



Hz, 6-H), 5.70 (1H, s, 8-OH), 4.65 (1H, dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 11a-H), 4.34 (1H, dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 12-H), 4.03 (3H, s, 7-OCH₃), 3.92 (1H, dd, $J = 14.1, 11.0$ Hz, 12-H), 3.86 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.69 (3H, s, 10-OCH₃), 3.69 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, 3-H), 3.57 (1H, dd, $J = 16.6, 4.2$ Hz, 11-Ha), 3.00 (3H, s, *N*-CH₃), 2.75 (1H, dd, $J = 16.6, 12.2$ Hz, 11-Hb), 2.21 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.4 (s, C-2'), 165.0 (s, C-1), 162.4 (s, C-4), 153.3 (s, C-10), 147.0 (s, C-8), 139.9 (s, C-7), 134.1 (d, C-4'), 132.0 (s, C-2a'), 123.4 (d, C-3'), 122.2 (s, C-6a or 10a), 118.6 (s, C-9), 117.7 (s, C-6a or 10a), 61.4 (q, 7-OCH₃), 60.2 (q, 10-OCH₃), 51.5 (d, C-11a), 51.2 (t, C-3), 48.4 (d, C-6), 38.6 (t, C-12), 33.5 (q, *N*-CH₃), 28.1 (t, C-11), 9.2 (q, 9-CH₃).

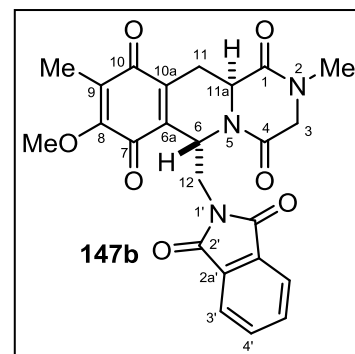
FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3435, 2930, 1773, 1717, 1663, 1395.

EI-MS m/z (%) : 479 (M⁺, 7), 319 (100), 291 (7), 220 (3), 190 (6), 160 (6).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₇, 479.1693. Found : 479.1693.

(6*S**,11a*S**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-11,11a-dihydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4,7,10(3*H*,6*H*)-tetraone (147b)

145b (28.7 mg, 0.06 mmol) の CH₃CN (9 mL) 溶液に -18 °C にて CAN (82.2 mg, 0.15 mmol) の水 (1.4 mL) 溶液を滴下した。TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後



処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え反応を停止し CH₂Cl₂ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄乾燥、溶媒留去。残渣 (36.4 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して AcOEt 溶出部より **147b** (25.7 mg, 93 %) を得た。

147b : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (2H, dd, *J* = 5.3, 2.9 Hz, 4'-H₂), 7.73 (2H, dd, *J* = 5.3, 2.9 Hz, 3'-H₂), 5.84 (1H, m, 6-H), 4.38 (1H, dd, *J* = 14.5, 3.7 Hz, 12-H), 4.21 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 11a-H), 4.15 (3H, s, 8-OCH₃), 4.00 (1H, dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz, 12-H), 3.97 (1H, dd, *J* = 17.9, 1.5 Hz, 3-H), 3.91 (1H, dd, *J* = 17.9, 1.3 Hz, 3-H), 3.38 (1H, ddd, *J* = 19.6, 4.4, 1.0 Hz, 11-Hα), 3.00 (3H, s, *N*-CH₃), 2.41 (1H, ddd, *J* = 19.6, 11.6, 2.7 Hz, 11-Hβ), 1.97 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.7 (s, C-10), 180.7 (s, C-7), 168.4 (s, C-2'), 163.7 (s, C-1), 162.2 (s, C-4), 156.1 (s, C-8), 140.0 (s, C-10a), 135.3 (s, C-6a), 134.4 (d, C-4'), 131.7 (s, C-2a'), 128.2 (s, C-9), 123.7 (d, C-3'), 61.0 (q, 8-OCH₃), 51.7 (d, C-11a), 51.0 (t, C-3), 48.5 (d, C-6), 38.9 (t, C-12), 33.5 (q, *N*-CH₃), 28.1 (t, C-11), 8.7 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 2920, 2851, 1771, 1709, 1668, 1634, 1466, 1400.

EI-MS *m/z* (%) : 463 (M⁺, 44), 303 (100), 301 (31), 273 (51), 202 (25).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₁N₃O₇, 463.1380. Found : 463.1381.

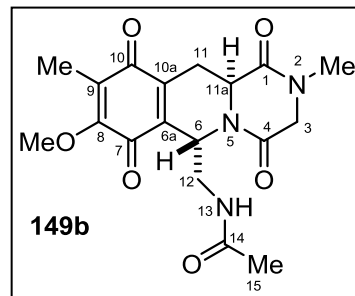
N-(((6*S**,11*aS**)-8-Methoxy-2,9-dimethyl-1,4,7,10-tetraoxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)acetamide (149b)

147b (23.2 mg, 0.05 mmol) の EtOH (1.0 mL) 溶液に室温にてヒドラジン—水和物 (100 μ L) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷冷し、ベンゼン (30 mL) で希釈し、1N / HCl 水溶液 (30 mL) を加えて分配した。得られた水層を 5%NH₃ 水溶液にて pH 9 のアルカリ性にし、CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) 洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去を行い、残渣 **148b** (15.5 mg) を得た。

先に得た残渣の AcOEt (0.5 mL) 溶液にピリジン (2mL) を加え室温にて攪拌を開始した。5 分後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液を CHCl₃ (30 mL) で希釈後 1N / HCl 水溶液を (30 mL) 加え、CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (15.4 mg, 理論値 18.8 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (30 : 1) 溶出部より **149b** (12.1 mg, 65 %) を得た。

149b : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.14 (1H, dd, J = 8.9, 3.9 Hz, *N*-H), 5.96 (1H, ddd, J = 8.9, 4.2, 2.4 Hz, 6-H), 4.54 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 11*a*-H), 4.02 (3H, s, 8-OCH₃), 3.99 (2H,



s, 3-H₂), 3.87 (1H, dt, $J = 14.7, 8.9$ Hz, 12-H), 3.40 (1H, dd, $J = 20.0, 4.4$ Hz, 11-H α), 3.36 (1H, dt, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 12-H), 3.01 (3H, s, *N*-CH₃), 2.47 (1H, ddd, $J = 20.0, 11.7, 2.4$ Hz, 11-H β), 1.96 (3H, s, 9-CH₃), 1.94 (3H, s, 14-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.8 (s, C-10), 181.0 (s, C-7), 171.0 (s, C-14), 163.9 (s, C-1), 162.4 (s, C-4), 155.7 (s, C-8), 140.1 (s, C-10a), 135.8 (s, C-6a), 129.0 (s, C-9), 61.0 (q, 8-OCH₃), 51.13 (t, C-3), 51.08 (d, C-11a), 49.0 (d, C-6), 41.3 (t, C-12), 33.4 (q, *N*-CH₃), 28.4 (t, C-11), 23.1 (q, C-15), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3306, 2945, 1761, 1661, 1466, 1341, 1285, 1227.

EI-MS m/z (%) : 375 (M⁺, 10), 345 (58), 303 (100), 275 (27), 232 (19), 204 (26).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₈H₂₁N₃O₆, 375.1430. Found : 375.1424.

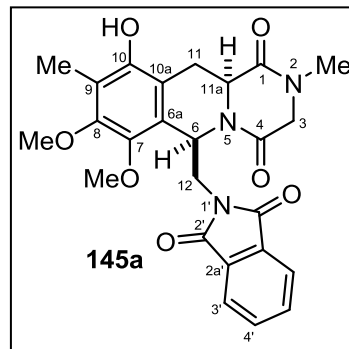
(6*R**,11a*S**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-4*H*-pyrazino-[1,2-*b*]isoquinoline-1,4(6*H*)-dione (145a)

55a (29.6 mg, 0.06 mmol) の CH₂Cl₂ (3.8 mL) 溶液に、BBr₃ の CH₂Cl₂ 溶液 (1mol/L, 0.27 mL, 0.27 mmol) を −78 °C にて滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、2 時間かけて反応容器を −20 °C に昇温した。45 時間後の TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (20 mL)を加えて反応を停止させた後 CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食

塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (27.8 mg, 理論値 28.7 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して **145a** (23.7 mg, 収率 83 %) を得た。

145a : 無色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 10.75 (1H, br s, 10-OH), 7.78 (2H, dd, $J = 5.3$, 2.9, 3'-H₂), 7.51 (2H, dd, $J = 5.3$, 2.9 Hz, 4'-H₂), 6.60 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, 6-H), 4.50 (1H, dd, $J = 16.0$, 3.9 Hz, 11-H α), 4.17 (1H, dd, $J = 12.7$, 3.9 Hz, 11a-H), 4.13 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, 12-H₂), 4.12 (1H, d, $J = 16.6$, 3-H), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃), 3.87 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, 3-H), 3.67 (3H, s, 8-OCH₃), 3.40 (1H, s, dd, $J = 16.0$, 12.7 Hz, 11-H β), 2.96 (3H, s, *N*-CH₃), 2.44 (3H, s, 9-CH₃).



^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 167.4 (s, C-2'), 166.5 (s, C-1), 166.2 (s, C-4), 149.9 (s, C-8), 148.7-149.3 (s, C-10, overlapped with pyridine), 142.6 (s, C-7), 133.1 (d, C-4'), 131.9 (s, C-2a'), 123.9 (s, C-6a), 122.2 (d, C-3'), 119.6 (s, C-9), 117.1 (s, C-10a), 60.2 (q, 7- OCH_3), 59.1 (q, 8- OCH_3), 54.7 (d, C-11a), 51.8 (t, C-3), 47.9 (d, C-6), 41.6 (t, C-12), 32.5 (q, $N\text{-CH}_3$), 23.9 (t, C-11), 9.4 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2926, 1771, 1713, 1661, 1393.

EI-MS m/z (%) : 479 (M^+ , 7), 319 (100), 291 (7), 220 (5).

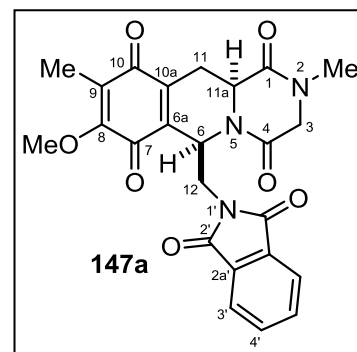
HR-EI-MS : Calcd for $C_{25}H_{25}N_3O_7$, 479.1693. Found : 479.1695.

(6*R**,11*aS**)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-8-methoxy-2,9-dimethyl-11,11*a*-dihydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4,7,10(3*H*,6*H*)-tetraone (147a)

145a (121.8 mg, 254 μmol) の CH_3CN (38 mL) 懸濁液に CAN (348 mg, 635 μmol) の H_2O (5.7 mL) 溶液を $-18\text{ }^\circ\text{C}$ にて滴下した。15 分後の TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後処理を開始した。反応液に 5% NaHCO_3 水溶液 (100 mL) を加えて反応を停止させた後 CH_2Cl_2 (100 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (114.4 mg, 理論値 117.6 mg) をシリカゲル (7 g) のカラムクロマトにて精製して CH_2Cl_2 : MeOH (80 : 1) 溶出部より、**147a** (92.0 mg, 収率 78%) を得た。

147a : 黄色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (2H, dd,



$J = 5.8, 2.9\text{ Hz}$, 3'- H_2), 7.70 (2H, dd, $J = 5.8, 2.9\text{ Hz}$, 4'- H_2), 1.91 (1H, ddd, $J = 18.5, 11.4, 2.2\text{ Hz}$, 11- H_β), 5.55 (1H, br ddd, $J = 3.4, 2.9, 2.2\text{ Hz}$, 6-H), 4.60 (1H, dd, $J = 14.6, 3.4\text{ Hz}$, 12-H), 4.13 (3H, s, 8- OCH_3), 4.12 (2H, s, 3- H_2), 3.85 (1H, dd, $J = 14.6, 2.9\text{ Hz}$, 12-H), 3.84 (1H, dd, $J = 11.4, 4.7\text{ Hz}$, 11a-H), 3.48 (1H, dd, $J = 18.5, 4.7\text{ Hz}$, 11- H_α), 3.07 (3H, s, $N\text{-CH}_3$), 1.98 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 185.1 (s, C-10), 180.3 (s, C-7), 168.3 (s, C-2'), 166.2 (s, C-4), 164.8 (s, C-1), 156.2 (s, C-8), 139.1 (s, C-10a), 136.1 (s, C-6a), 134.4 (d, C-4'), 131.3 (s, C-2a'), 128.4 (s, C-9), 123.6 (d, C-3'), 61.1 (q, 8- OCH_3), 52.8 (d, C-11a), 52.0 (t,

C-3), 50.9 (d, C-6), 39.4 (t, C-12), 33.8 (q, *N*-CH₃), 23.7 (t, C-11), 8.8 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3468, 2926, 1771, 1713, 1674, 1626, 1389.

EI-MS *m/z* (%) : 463 (M⁺, 55), 303 (60), 204 (17), 160 (100).

HR-EI-MS : Calcd for C₂₄H₂₁N₃O₇, 463.1380. Found : 463.1377.

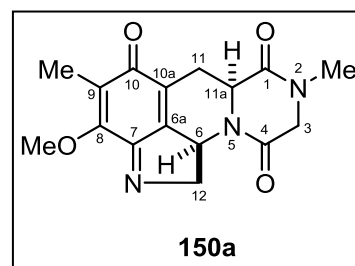
147a のヒドラジン処理

147a (4.6 mg, 0.01 mmol) の EtOH (0.2 mL) 懸濁液に室温にてヒドラジン-水和物 (20 μL) を加えた。4 時間後、反応液は白く懸濁し、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応溶液をベンゼン (20 mL) で希釈し、1N / HCl 水溶液 (20 mL) にて抽出、水層を合わせ、5%NH₃ 水溶液にて pH 9 のアルカリ性にした後、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (4.8 mg, 理論値 3.3 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl₃ : MeOH (100 : 1) 溶出部より **150a** (1.0 mg, 収率 32%) を得た。

150a : 黄色アモルファス

(6a*S**,11a*R**)-3-Methoxy-4,8-dimethyl-6,8,9,11a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*b*]pyrrolo[2,3,4-*ij*]isoquinoline-5,7,10(6a*H*)-trione
(150)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.21 (1H, dd, *J* = 18.0, 6.6 Hz, 12-H), 4.43 (1H, dd, *J* = 18.0, 4.9 Hz, 12-H), 4.35 (1H, br dt, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 6-H), 4.24 (1H, dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz,



11a-H), 4.23 (3H, s, 8-OCH₃), 4.12 (1H, d, J = 18.0 Hz, 3-H), 3.99 (1H, d, J = 18.0 Hz, 3-H), 3.33 (1H, dt, J = 18.9, 4.8 Hz, 11-H α), 3.02 (3H, s, *N*-CH₃), 2.72 (1H, dddd, J = 18.9, 10.8, 3.9, 1.0 Hz, 11-H β), 1.96 (3H, s, 9-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 185.2 (s, C-10), 165.1 (s, C-4), 164.3 (s, C-1), 160.8 (s, C-7), 155.4 (s, C-8), 144.4 (s, C-6a), 127.9 (s, C-10a), 125.2 (s, C-9), 67.5 (t, C-12), 60.4 (q, 8-OCH₃), 56.8 (d, C-11a), 56.5 (d, C-6), 51.6 (t, C-3), 33.6 (q, *N*-CH₃), 27.0 (t, C-11), 9.0 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : pending.

EI-MS m/z (%) : 315 (M⁺, 100), 244 (13), 229 (36), 216 (12), 201 (25), 190 (17).

HR-EI-MS : Calcd for C₁₆H₁₇N₃O₄, 315.1219. Found : 315.1222.

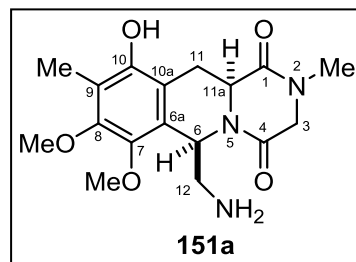
(6*R**,11a*S**)-6-(Aminomethyl)-10-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-2,3,11,11a-tetrahydro-4*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4(6*H*)-dione (151a)

145a (8.9 mg, 18.58 μ mol) の EtOH (0.4 mL) 懸濁液に室温にてヒドラジンー水和物 (40 μ L) を加えた。6.5 時間後、反応液は白く懸濁し、TLC にて原料の消失を確認したので後処理を開始した。反応溶液をベンゼン (20 mL) で希釈し、1N / HCl 水溶液 (20 mL) にて抽出、水層を合わせ、5%NH₃ 水溶液にて pH 9 のアルカリ性にした後、CHCl₃ (20 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (7.8 mg, 理論値 6.5 mg) をシ

リカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して CHCl_3 : MeOH (10 : 1) 溶出部より **151a** (5.7 mg, 収率 88%) を得た。

151a : 無色アモルファス

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.16 (1H, t, J = 5.8 Hz, 6-H), 4.45 (1H, dd, J = 15.8, 4.0 Hz, 11-Ha), 4.21 (1H, d, J = 16.6 Hz, 3-H), 4.15 (1H, dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 11a-H), 4.05



(1H, d, J = 16.6 Hz, 3-H), 3.80 (3H, s, 7- OCH_3), 3.78 (3H, s, 8- OCH_3), 3.32 (1H, dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 12-H), 3.27 (1H, dd, J = 15.8, 12.6, Hz, 11-Hb), 3.21 (1H, dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 12-H), 2.86 (3H, s, N - CH_3), 2.47 (3H, s, 9- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.6 (s, C-1), 166.3 (s, C-4), 149.9 (s, C-8), 148.7-149.3 (s, C-10, overlapped with pyridine), 142.4 (s, C-7), 125.3 (s, C-9), 118.7 (s, C-10a or 6a), 117.3 (s, C-10a or 6a), 59.8 (q, 7- OCH_3), 59.2 (q, 8- OCH_3), 54.8 (d, C-11a), 52.5 (d, C-6), 51.9 (t, C-3), 47.9 (t, C-12), 32.3 (q, N - CH_3), 24.6 (t, C-11), 9.4 (q, 9- CH_3).

FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3366, 3327, 3287, 2928, 1651, 1585, 1418, 1067.

EI-MS m/z (%) : 349 (M^+ , 3), 331 (100), 320 (42), 300 (15), 220 (16).

HR-EI-MS : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$, 349.1638. Found : 349.1634.

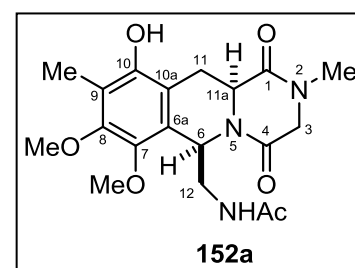
N-(((6*R**,11*aS**)-10-Hydroxy-7,8-dimethoxy-2,9-dimethyl-1,4-dioxo-1,3,4,6,11,11*a*-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)methyl)acetamide (**152a**)

151a (5.3 mg, 0.015 mmol) の CH₂Cl₂ (1.4 mL) 懸濁液に、0 °C にて Et₃N の CH₂Cl₂ 溶液 (0.05 mol/L, 300 μL) を加え、続いて AcCl の CH₂Cl₂ 溶液 (0.05 mol/L, 315 μL) を加えた。5 分後の TLC にて原料の消失を確認したので 30 分後に後処理を開始した。反応液に 0 °C にて 5%NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止し CHCl₃ (30 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (8.0 mg, 理論値 5.9 mg) をシリカゲル (5 g) のカラムクロマトにて精製して **151a** (5.9 mg, 定量的収率) を得た。

152a : 無色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.60 (1H, br s, OH), 8.60 (1H, t, *J* = 5.9 Hz, *N*-H), 6.26 (1H, t, *J* = 5.9 Hz, 6-H), 4.45 (1H, dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, 11-Ha), 4.19 (1H, dt, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 12-H), 4.19 (1H, d, *J* = 16.6, 3-H), 4.14 (1H, dd, *J* = 12.7, 3.9 Hz, 11a-H), 4.05 (1H, d, *J* = 16.6 Hz, 3-H), 3.85 (3H, s, 7-OCH₃), 3.75 (3H, s, 8-OCH₃), 3.75 (1H, dt, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 12-H), 3.31 (1H, dd, *J* = 15.6, 12.7 Hz, 11-Hb), 2.82 (3H, s, *N*-CH₃), 2.41 (3H, s, 9-CH₃), 1.93 (3H, s, 14-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.3 (s, C-14), 166.5 (s, C-1), 166.1 (s, C-4), 149.8 (s, C-8), 148.7-149.3 (s, C-10), 142.5 (s, C-7),



125.0 (s, C-6a or, 9 or 10a), 118.9 (s, C-6a or 9 or 10a), 117.3 (s, C-6a or 9 or 10a), 59.9 (q, 7-OCH₃), 59.2 (q, 8-OCH₃), 54.6 (d, C-11a), 51.8 (t, C-3), 50.1 (d, C-6), 43.9 (t, C-12), 32.4 (q, *N*-CH₃), 24.5 (t, C-11), 22.2 (q, C-15), 9.4 (q, 9-CH₃).

FT-IR (KBr) cm⁻¹ : 3310, 2926, 1668, 1655, 1549, 1460.

EI-MS *m/z* (%) : 391 (M⁺, 4), 319 (100), 291 (11), 220 (6).

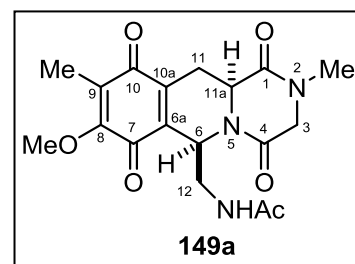
HR-EI-MS : Calcd for C₁₉H₂₅N₃O₆, 391.1743. Found : 391.1737.

N-(((6*R*,11*aS*)-8-Methoxy-2,9-dimethyl-1,4,7,10-tetraoxo-1,3,4,6,7,10,11,11*a*-octahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-yl)-methyl)acetamide (**149a**)

152a (41.1 mg, 105 μmol) の CH₃CN (17.5 mL) 懸濁液に CAN (144 mg, 263 μmol) の H₂O (3.5 mL) 溶液を -18 °C にて滴下した。5 分後の TLC にて原料の消失を確認したので 15 分後に後処理を開始した。反応液に 5%NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) を加え、CH₂Cl₂ (40 mL x 3) 抽出、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40 mL) 洗浄、乾燥、溶媒留去。残渣 (45.0 mg, 理論値 39.4 mg) をシリカゲル (6 g) のカラムクロマトにて精製して CH₂Cl₂ : MeOH (20 : 1) 溶出部より **149a** (33.9 mg, 収率 86 %) を得た。

149a : 黄色アモルファス

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.19 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, *N*-H), 5.38 (1H, td, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 6-H), 4.15 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 4.06



(3H, s, 8-OCH₃), 3.96 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, 3-H), 3.86 (1H, dd, *J* =

11.7, 4.4 Hz, 11a-H), 3.65 (1H, dd, $J = 17.4, 4.4$ Hz, 11-H α), 3.60 (2H, dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 12-H $_2$), 3.05 (3H, s, *N*-CH $_3$), 2.45 (1H, ddd, $J = 17.4, 11.7, 1.5$ Hz, 11-H β), 1.97 (3H, s, 9-CH $_3$), 1.86 (3H, s, 14-CH $_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ : 185.2 (s, C-10), 180.3 (s, C-7), 170.9 (s, C-14), 166.7 (s, C-4), 165.5 (s, C-1), 156.2 (s, C-8), 138.6 (s, C-10a), 137.1 (s, C-6a), 128.2 (s, C-9), 61.0 (q, 8-OCH $_3$), 53.4 (d, C-11a), 52.2 (t, C-3), 51.3 (d, C-6), 42.8 (t, C-12), 33.8 (q, *N*-CH $_3$), 23.3 (t, C-11), 22.9 (q, C-15), 8.8 (q, 9-CH $_3$).

FT-IR (KBr) cm $^{-1}$: 3307, 2945, 1663, 1431, 1285, 1229.

LR-MS (FAB $^+$) : 376 [M+H] $^+$.

HR-MS (FAB $^+$): Calcd for C $_{18}$ H $_{22}$ N $_3$ O $_6$, 376.1508. Found: 376.1505.

参照文献

- 1) Arai T., Takahashi K., Kubo A., *J. Antibiot.*, **30**, 1015-1018 (1977).
- 2) a) Arai T., Takahashi K., Kubo A., Nakahara S., *Experientia*, **36**, 1025-1026 (1980); b) Arai T., Takahashi K., Ishiguro K., Mikami Y., *Gann*, **71**, 790-796 (1980).
- 3) a) Frincke J. M., Faulkner D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 265-269 (1982). b) Frincke J. M., Faulkner D. J., *J. Org. Chem.*, **54**, 5822-5824 (1989).
- 4) Suwanborirux K., Amnuoyopol S., Plubrukarn A., Pummangura S., Kubo A., Tanaka C., Saito N., *J. Nat. Prod.*, **66**, 1441-1446 (2003).
- 5) Lown J. W., Joshua A. V., Lee J. S., *Biochemistry*, **21**, 419-428 (1982).
- 6) Davidson B. S., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3721-3724 (1992).
- 7) Pettit G. R., Knight J. C., Collins J. C., Herald D. L., Pettit R. K., Boyd M. R., Young V. D., *J. Nat. Prod.*, **63**, 793-798 (2000).
- 8) Le V. H., Inai M., Williams R. M., Kan T., *Nat. Prod. Rep.*, **32**, 328-347 (2015).
- 9) a) Corey E. J., Gin D. Y., Kania R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9202-9203 (1996); b) Cuevas C., Pérez M., Martín M. J., ChiCharro J. L., Fernández-Rivas C., Flores M., Francesch A., Gallego P., Zarzuelo M., de la Calle F., García J., Polanco C.,

- Rodríguez I., Manzanares I., *Org. Lett.*, **2**, 2545-2548 (2000).
- 10) Koizumi Y., Inamura K., Kubo A., Saito N., *Heterocycles*, **70**, 477-490 (2006).
- 11) Kubo A., Nakai T., Koizumi Y., Saito N., Mikami Y., Yazawa K., Uno J., *Heterocycles*, **34**, 1201-1211 (1992).
- 12) Saito S., Tanaka K., Nakatani K., Matsuda F., Katoh T., Terashima S., *Tetrahedron*, **50**, 6209-6220 (1994).
- 13) Kubo A., Nakai T., Koizumi Y., Kitahara Y., Saito N., Mikami Y., Yazawa K., Uno J., *Heterocycles*, **42**, 195-211 (1996).
- 14) a) Ortín I., González J.F., de la Cuesta E. D. L., Manguan-García C., Perona R., Avendaño C., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 9065-9078 (2008); b) Ortín I., González J.F., de la Cuesta E. D. L., Manguan-García C., Perona R., Avendaño C., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 8040-8047 (2009); c) Ortín I., González J.F., de la Cuesta E. D. L., Avendaño C., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 6813-6812 (2010).
- 15) Kubo A., Saito N., Yamato H., Yamauchi R., Hiruma K., Inoue S., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2607-2614 (1988).
- 16) Yokoya M., Kawachi O., Saito N., *Heterocycles*, **76**, 1497-1509 (2008).
- 17) Ji J., Zhang C., Lu X., *J. Org. Chem.*, **60**, 1160-1169 (1995).
- 18) Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9169-9172 (2012).
- 19) a) Hartmann B., Kanazawa A. M., Depres J., Greene A. E.,

- Tetrahedron Lett*, **32**, 5077-5080 (1991); b) Inanaga J., Hirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989-1993 (1979).
- 20) Brouwer H., Stothers J. B., *Can. J. Chem.*, **50**, 601-611 (1972).
- 21) Williams R. M., et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1517-1520 (2007).
- 22) Mitsunobu O., *Synthesis*, 1-28 (1981).
- 23) Ottenheijm H. C. J., Tijhuis M. W., *Org. Synth.*, 61, 1.
- 24) Yokoya M., Shinada-Fujino K., Yoshida S., Mimura M., Takada H., Saito N., *Tetrahedron*, **68**, 4166-4181 (2012).
- 25) a) Kumar S. K., Amador M., Hidalgo M., Bhat S. V., Khan S. R., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2873-2880 (2005); b) Corey E. J., Kim C.U., Takeda M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4339-4342 (1972).
- 26) O'Donnell M. J., Bennet W. D., Burder W. A., Jacobsen W. N., Knuth K., LeClef B., Polt R. L., Bordwell F. G., Morzack S. R., Cripe T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8520-8525 (1988).
- 27) Magoulas G. E., Garnelis T., Athanassopoulos C. M., Papaioannou D., Mattheolabakis G., Avgoustakis K., Hadjipavlou-Litina D., *Tetrahedron*, **68**, 7041-7049 (2012).
- 28) Du J., Watanabe K. A., *Synthetic Communications*, **34**, 1925-1930 (2004).
- 29) Kan T., Fukuyama T., *Chem. Commun.*, 353-359 (2004).

- 30) Lane J. W., Chen Y., Williams R. M., *J. Am Chem. Soc.*, **127**, 12684-12690 (2005).
- 31) a) Stork G., Leong A. Y. W., Touzin A. M., *J. Org. Chem.*, **41**, 3491-3493 (1976); b) Myers A. G., Zhong B., Kung D. W., Movassaghi M., Lanman B. A., Kwon S., *Org. Lett.*, **2**, 3337-3340 (2000).
- 32) Sridhar M., Kumar B. A., Narender R., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2847-2850 (1998).
- 33) Naidu P. S., Bhuyan P. J., *Tetrahedron Lett.*, **53**, 426-428 (2012).
- 34) a) Aubry S., Razafindrabe C. R., Bourdon B., Rostaing S. P., Lemaire M., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9163-9166 (2007);
b) Razafindrabe C. R., Aubry S., Bourdon B., Andriantsiferana M., Rostaing S. P., Lemaire M., *Sci. China. Chem.*, **53**, 1888-1898 (2010).
- 35) Pintér Á., Haberhauer G., *Eur. J. Org. Chem.*, 2375-2387 (2008).
- 36) 有機化学講座 “有機ラジカルおよび光反応” 丸山和博, 大槻哲夫 著, (丸善), 1982.
- 37) Daikuhara N., Tada Y., Yamaki S., Charupant K., Amnuoypol A., Suwanborirux K., Saito N., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4276-4278 (2009).
- 38) Amnuoypol S., Suwanborirux K., Pommangura S., Kubo A., Tanaka C., Saito N., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1023-1028 (2004).