



Title	Aklinone類の合成研究
Author(s)	伯水, 英夫
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/30111">https://hdl.handle.net/11094/30111</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

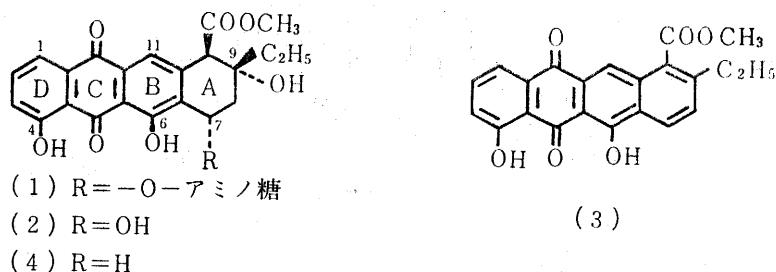
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	はく 伯	すい 水	ひで 英	お 夫
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	1960	号	
学位授与の日付	昭和	45年	3月	30日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻			
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	<b>Aklavinone 類の合成研究</b>			
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一			
	(副査) 教授 滝浦 潔 教授 田村 恭光 教授 吉岡 一郎			

## 論文内容の要旨

1959年 F. Strelitz 等は *Streptomyces* (A 1105) の菌体および培地から anthracycline 抗生物質 aklavin (1)を分離し、1960年 W. D. Ollis 等は、 aklavin (1)を緩和な酸性条件で加水分解してその aglycone である aklavinone を得、(2)式を与えた。そして aklavinone (2)をトルエン中、トルエンスルホン酸で脱水すると、 bisanhydroaklavinone (3)が得られることを報告している。



一方、1967年 K. Eckardt は *Streptomyces galilaeus* (Stamm JA 3043) の菌体および培地から、 galirubinone B<sub>1</sub>, galirubinone D, galirubin B を単離し、それぞれ bisanhydroaklavinone (3), 7-deoxyaklavinone (4), aklavinone (1)と同一物質であることを示している。

これら aklavin, および aklavinone 類の構造において、2個のフェノール性水酸基の位置が4, 6-位であるか、1, 11-位であるか、即ち、9位のエチル基とフェノール性水酸基との相対的位置関係が未だ解決されていない。aklavinone (2), 7-deoxyaklavinone (4)は bisanhydroaklavinone (3)と化学的に関連づけられているので、 bisanhydroaklavinone (3)の構造をその全合成によ

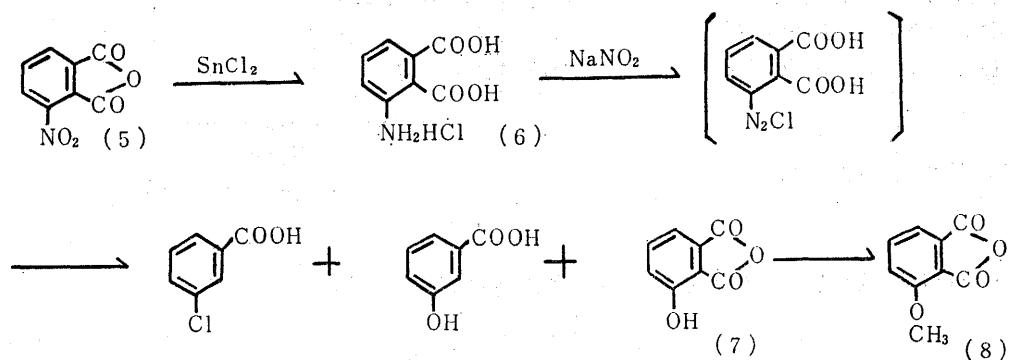
って証明すれば、同時に aklavin (1) および、他の aklavinone 類の構造も解明されることになる。  
sanhydroaklavinone (4) の合成に着手しその目的を達することができた。

bisanhydroaklavinone (3) 合成の反応経路で、3-methoxyphthalic anhydride (8) と methyl 2-ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate (2) を Friedel-Crafts 反応で縮合させる場合、無水物(8)のカルボニル基の非対称性により、2種の異性体(25), (26)の生成が考えられる。目的とする化合物は(26)であるが、この化合物をより多く得るための最適反応条件を求めるため、簡単な  $\alpha$ -naphthol 類と 3-methoxyphthalic anhydride (8)について種々の条件で Friedel-Crafts 反応を行ない、無水物(8)の2位の立体障害をうけたカルボニル位での縮合が優先することを確認した。一方的に異性体(26)が得られる反応条件を得た。一方、A環が脂環状である、aklavinone (2), 7-deoxyaklavinone (4) の全合成は未だ完成されていない。その全合成を目指し、合成法の基礎的研究を行なった。

### §1. 3-Methoxyphthalic Anhydride と $\alpha$ -Naphthol 類の Friedel-Crafts 反応

#### i) 改良法による 3-methoxyphthalic anhydride の合成

下図に示したような経路で 3-methoxyphthalic anhydride (8) の大量合成に成功した。

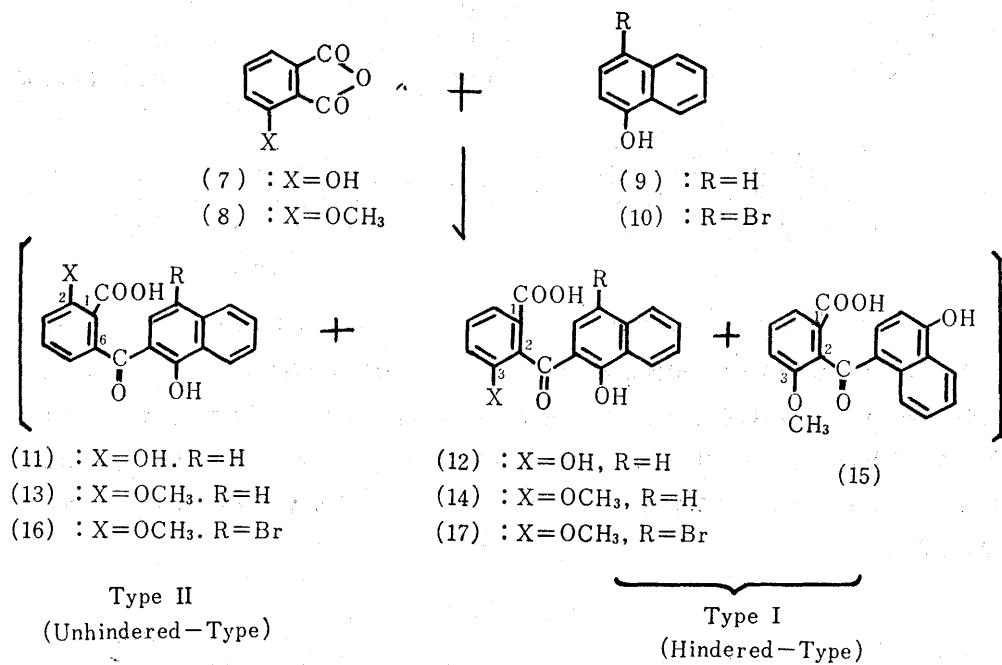


#### ii) 3-methoxyphthalic anhydride および 3-hydroxypthalic anhydride と $\alpha$ -naphthol 類の Friedel-Crafts 反応

すでに M. S. Newmann 等により 3 位に非対称置換されたフタル酸無水物の Friedel-Crafts 反応では、3-メチル体、3-ブロム体以外は、一般に、例えば 3-クロル体、3-ニトロ体等においては最も立代障害の多い 2 位のカルボニルの縮合が優先すると結論されている。

3-メチル体の場合は両カルボニル位で、3-ブロム体の場合は立体障害の少ない 1 位のカルボニルで縮合が起きる。しかし 3-methoxyphthalic anhydride (8) については報告例がない。また 3-hydroxypthalic anhydride (7) についても、生成する 2 つの異性体の生成比の定量や、異性体の分離は報告されていない。著者の実験結果から 3-methoxyphthalic anhydride (8) の Friedel-Crafts 反応では 2 位の立体障害の多いカルボニルでの縮合が優先的に起り 3-methoxy-2-aryloxybenzoic acid 型の化合物を生成し、ことに塩化アルミニウムを縮合剤として使うとその傾向が著しいことが判明した。一方、無水ホウ酸を縮合剤として用い、3-hydroxypthalic anhydride (7) と  $\alpha$ -naphthol の縮合を行なったところ、全く逆の結果を示し、1 位の立体障害の少ないカルボニル

ニルでの縮合が起り 2-hydroxy-6-aryl-benzoic acid 型の化合物を優先的に生成することがわかった。縮合によって得たそれぞれの aryl-benzoic acid 異性体の混合物はエステル体としてガスクロマトグラフィーをおこない生成比を定量した。

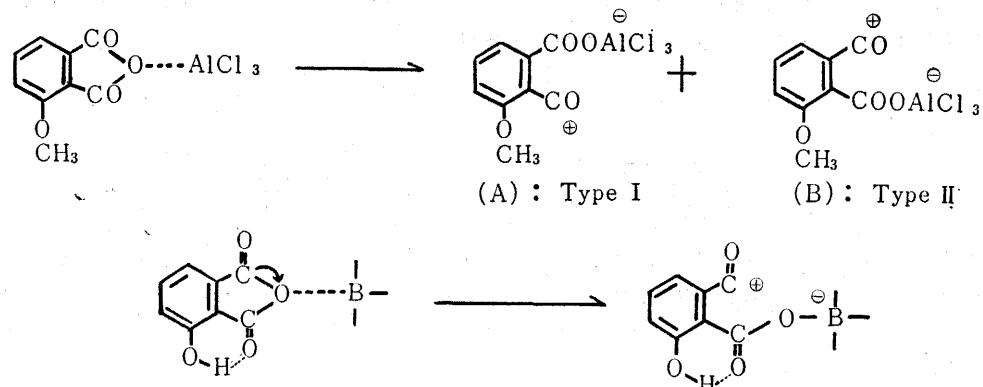


Friedel-Crafts 反応の結果をまとめると次の表のようになる。

anhydride	naphthol	conditions	Type I %	Type II %
3-methoxyphthalic anhydride (8)	1-naphthol (9)	$AlCl_3, 145^\circ, 20min$	{(14) : 37.3, (15) : 6.5}	(13) : 2.5
"	4-bromo-1-naphthol (10)	$AlCl_3, 145^\circ, 20min$	(17) : 61.0, (16) : 8.0	
"	1-naphthol (9)	$B_2O_3, 180^\circ, 3hr$	(14) : 24.5, (13) : 15.3	
3-hydroxyphthalic anhydride (7)	1-naphthol (9)	$B_2O_3, 180^\circ, 3hr$	(12) : 3.7, (11) : 46.5	

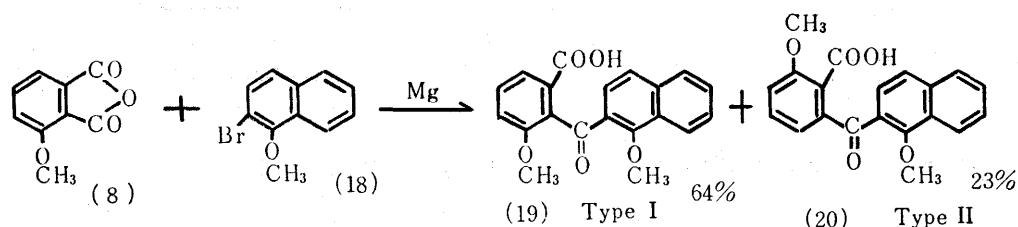
3-methoxyphthalic anhydride (8)の場合、縮合剤として使う Lewis 酸の性質によって生成物 Type I, Type II の生成比が異なることがわかった。塩化アルミニウムの場合は嵩高であり、酸性度が高いので、無水物結合の開裂は比較的速く、中間体(A)のほうが(B)より、より優位であると思われる。一方、無水ホウ酸はあまり嵩高でなく、酸性度も小さいので無水物結合の開裂は比較的ゆっくりしている。従って両カルボニル位での縮合が競合して起ると考えられる。3-hydroxyphthalic anhydride (7)においては1位の立体障害の少ないカルボニルでの縮合が優先しているが、これは2位カルボニル基と3位のフェノール性水酸基との分子内水素結合により、

2-CO-0- 結合がより開裂しにくくなつたことによると思われる。



iii) 3-methoxyphthalic anhydride と 2-bromo-1-methoxynaphthalene の Grignard 反応

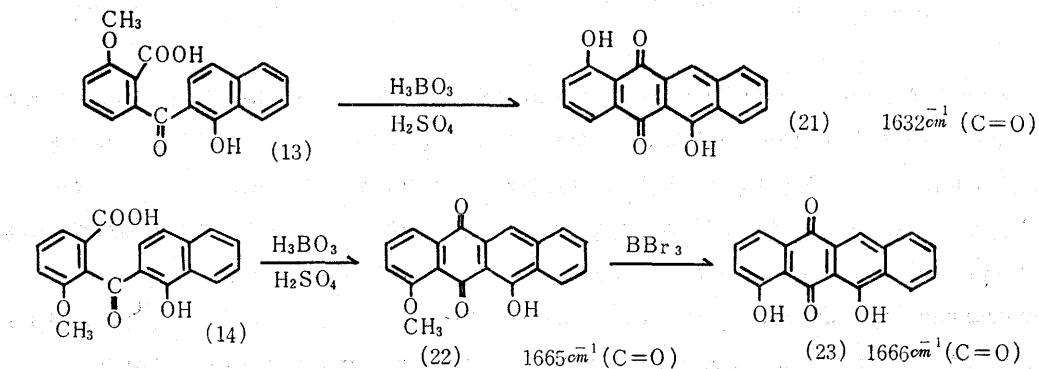
すでに、3位置換のフタル酸無水物と、グリニヤー試薬は立体障害の少ないカルボニル基と優先的に縮合することが観察されている。そこで Friedel-Crafts 反応の場合と全く逆の生成比を示すことを期待して、3-methoxyphthalic anhydride (8)と 2-bromo-1-methoxynaphthalene (18)からつくったグリニヤー試薬を縮合させ、2つのケトカルボン酸異性体(19), (20)をそれぞれ64%, 23%で得た。



すでに報告されている一般例と比較して逆の結果であり、異常に思えるが、2位の立体障害の多いカルボニル基での縮合が優先したのは3位のメトキシル基の酸素原子の非共有電子対による電子の非局在化により、2-CO-O-結合が切れやすくなるためと考えられる。

iv) 縮合によって得たケトカルボン酸類の hydroxynaphthacenequinone 類への変換

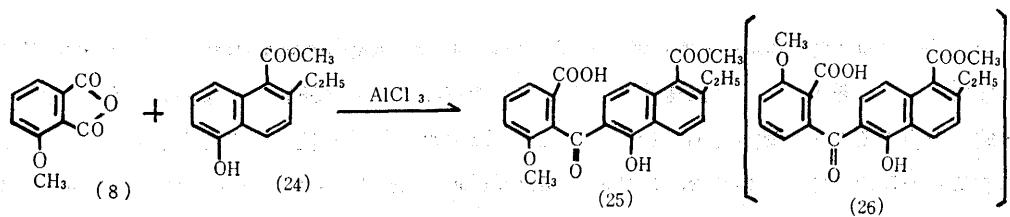
閉環して得た、キノン体の赤外線吸収スペクトルを考察してみると、1, 6-dihydroxynaphtha-



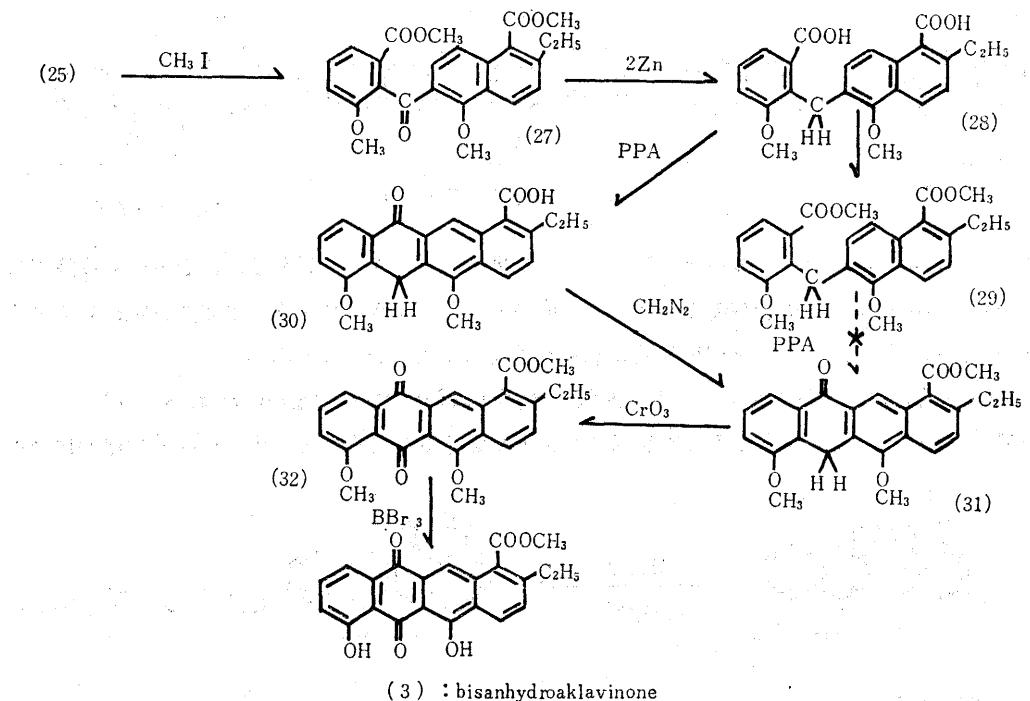
cenequinone (2) は  $1635\sim1620\text{ cm}^{-1}$  附近にキレートしたキノンカルボニルしか示めさないが、1-methoxy-11-hydroxynaphthacenequinone (22) とその脱メチル化体 1,11-dihydroxynaphthacenequinone (23) は共に、それぞれ  $1665\text{ cm}^{-1}$ ,  $1666\text{ cm}^{-1}$  にキレートしないキノンカルボニルを示すことから、さかのぼってその閉環前のケトカルボン酸異性体 (13), (14) の構造を確認できた。

## §2. Bisanthydroaklavinone の合成

3-methoxyphthalic anhydride (8) と methyl 2-ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate (24) を塩化アルミニウムを用い、Friedel-Crafts 反応で縮合させ单一成績体を得た。この化合物が (25) であり、その異性体 (26) でないことは、先に記したように (8) の 2 位のカルボニルでの縮合が著しく優先することから類断できる。



以下、下図のような経路で bisanhydroaklavinone (3) に到達した。

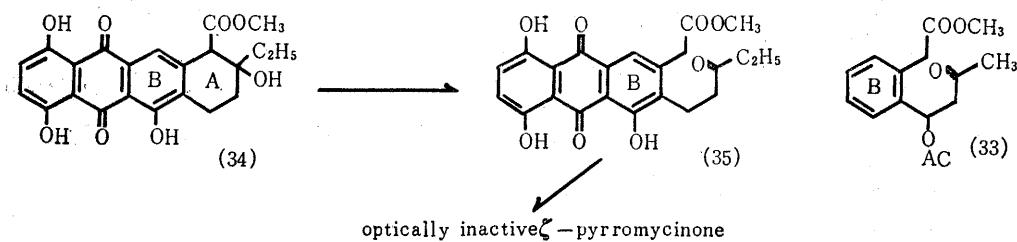


(3) : bisanhydroaklavinone

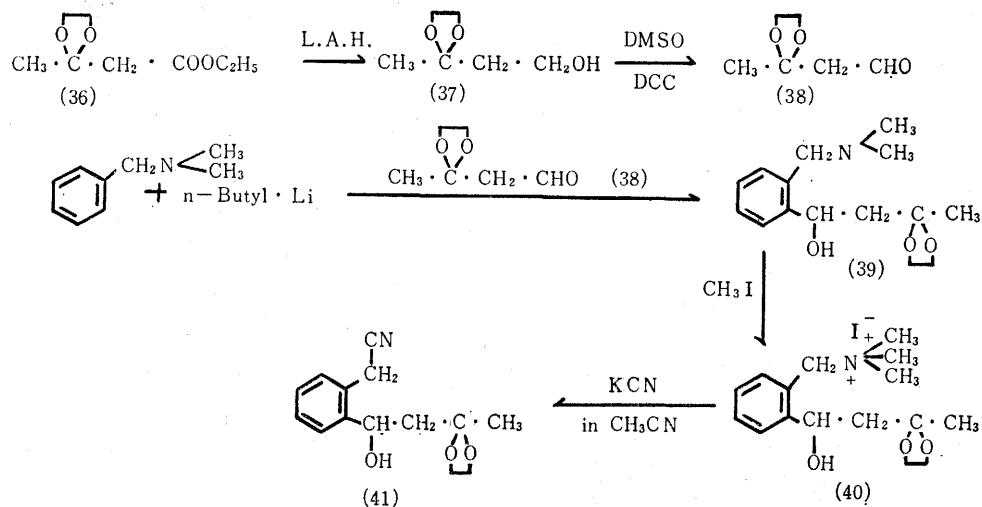
化合物 (3) は W. D. Ollis 等の報告している bisanhydroaklavinone (3) と UV, IR, Mass, 融点でよく一致し、同一物質であることがわかった。従って、bisanthydroaklavinone (3), 7-deoxy-aklavinone (4), aklavinone (2) の構造を合成的に最終的に証明できたことになる。

### §3. aklavinone, 7-deoxyaklavinone 合成の基礎的研究

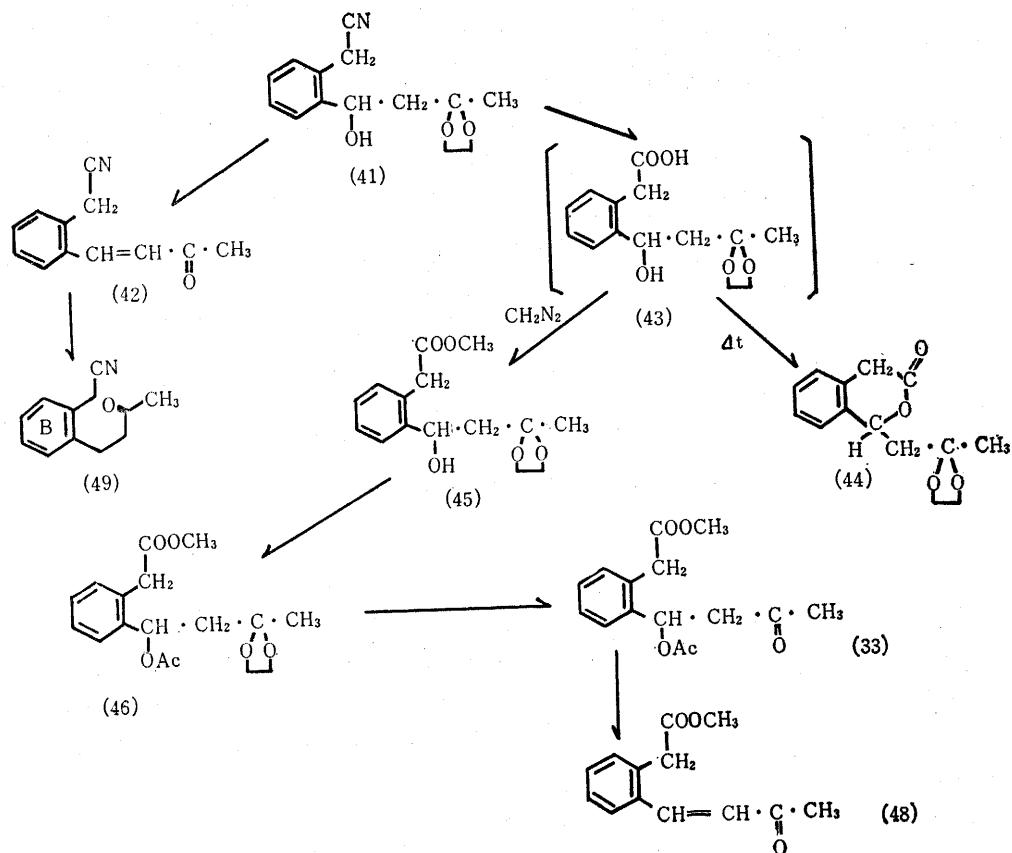
全合成を完成するための基礎的研究過程として先ず脂環A環の合成方法について考えた。最初簡単な化合物について、methyl 2-(1-acetoxy-3-oxobutyl)phenylacetate (33)を目指し、B環（芳香核）から段階的に側鎖をのばしてゆく合成法を検討することにした。すでに Brockmann等は  $\zeta$ -pyrromycinone (34)を熱分解して化合物(35)を得、(35)をピリジンートリエチルアミン (1:1) 中、加熱すると光学不活性な  $\zeta$ -pyrromycinone が再生することを報告しているので、モデル中間体(33)が合成できれば、A環（脂環）合成の経路が開拓できたことになる。



ジメチルアミノメチル基を持った芳香核をアルキルリチウムでリチエーションすると特異的にジメチルアミノメチル基のオルト位がリチエーションされ、丁度リチエーションの位置が側鎖の導入に都合が良い。またジメチルアミノ基は4級塩にしてニトリル基に置換することができた。



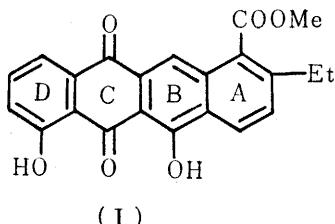
化合物(4)はモデル中間体(3)を合成するのに必要なすべての炭素骨格をそなえている有用な中間体である。



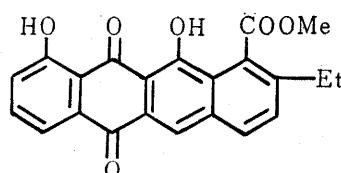
化合物(33)は末端カルボニル基と、活性ベンジルメチレン基をそなえた化合物であり、ピリジン-トリエチルアミン中、加熱してアルドール縮合を試みたが閉環体は得られず、アセトキシル基の脱離によって二重結合を生じた化合物(48)を得た。化合物(49)をパラジウム炭素を触媒として接触還元して、2-(3-oxobutyl)phenylacetonitrile (49)を合成できた。

### 論文の審査結果の要旨

aklavinone の分解成績体であり、又、*Streptomyces galilaeus* の産出する Bisanhdroaklavineone の化学構造は (I) または (II) と推定された。



(I)



(II)

伯水は、(I) を合成しこれが天然の Bisanhdroaklavineone と一致することからその構造を決定した。又、A環の水素化体の合成に関する基礎研究を行なった。