Polyketide 型化合物を利用する多環性芳香族化合物の新合成法

山 口 雅 彦*

Synthesis of Polycyclic Aromatic Compounds *via* Polyketides.

Masahiko YAMAGUCHI*

Polyketides, biosynthetic intermediates of natural aromatic compounds, are useful in organic synthesis. Various polyketides were prepared by using the Claisen-type reaction of polyanions of β -ketoesters, and the intramolecular condensation to give aromatic compounds were examined. Based on the studies, a new synthetic method for the polycyclic aromatic compounds was developed. The process allows the synthesis of polyoxygenated naphthalene, anthracene, naphthacene, and pentacene derivatives.

1. はじめに

生体は様々な方法で、多種多様な有機化合物を生産し利用している。この生体内での有機合成プロセスである生合成過程にはいくつかのルートが知られているが、酢酸、プロピオン酸などの Claisen 型縮合反応による β -ケト酸の生成をキーステップとする方法は、脂肪酸、マクロリド、ポリエーテル、あるいは芳香族化合物等の広範な生体物質の生合成に用いられている (式 1)。脂肪酸、マクロリド等の生合成では、一度生成したケト酸誘導体の修飾がただちに行われるのに対して、芳香族化合物の生合成では、連続的な Claisen 縮合反応によって長鎖の

β -ポリカルボニル化合物 (本稿では Polyketide 型化合物と呼ぶ) が生成し、これが一挙に分子内縮合反応を繰り返して芳香族化するとされている (式 2)。これら芳香族化合物の生合成を現在採用されているような形で提唱したのは Birch である¹⁾。多くの多環性芳香族化合物がこの型の生合成によって生産されていることが確かめられている²⁾。

有機合成化学的観点からは、この特異な構造をした比較的不安定な Polyketide 型化合物の合成にまず興味を持たれる。この多官能性化合物の化学的挙動を調べることから、生合成過程についての知見も得られると期待される。また、多環性芳香族化合物の中には抗生物質など

* 九州工業大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Kyushu Institute of Technology ()

の生物活性化合物も多く存在するが、同時に有用な物性を有し、機能性材料としての用途が期待されるものもある。従って、Polyketide 型化合物を駆使する多環性芳香族化合物の新しい合成法を確立できれば、天然産あるいは人工の有用物質の開発へ寄与できると考えられる。

本稿では Polyketide 型化合物のこのような有機合成化学についての最近の我々の知見を述べる。なお、従来の例については、紙面の都合上、総説等を示すにとどめる³⁻⁶⁾。

2. Polyketide 型化合物の合成と分子内縮合反応

Polyketide 型化合物の合成法としては、これまで Claisen 縮合反応³⁾、ピロン類の加水分解³⁾、ポリオレフィンのオゾン分解^{4b)}などを用いる方法が行われてきた。特に Claisen 縮合は生体反応として利用されているこ

と、比較的自由に種々の鎖長の Polyketide が合成できることなどの点から魅力的な方法である。従来、この型の反応については、 β -ポリケトンより調製したポリアニオンのエステル等への縮合反応が多く検討されてきた³⁾。しかし、この反応では、一般に炭素鎖の末端にはメチルケトンあるいはフェニルケトン部分が形成されるので、さらに Claisen 縮合を繰り返し、Polyketide 鎖を伸長することが難しい。これに対し、ケトエステルより調製したポリアニオンの Claisen 縮合反応では末端にエステル部分が形成されるので、さらにケトエステルポリアニオンを作用させて、長鎖の Polyketide 等価体を生成できるはずである。我々は、アセト酢酸メチルジアニオン、3,5-ジオキソヘキサン酸メチルトリアニオンの Claisen 縮合反応について検討した。

生成した Polyketide 型化合物の分子内縮合反応による

Table 1 BF_3 -promoted condensation reaction of amides with 2.

$$\text{RCNMe}_2 + \text{2} \xrightarrow[\text{-78} \rightarrow 0^\circ\text{C}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{THF}} \text{R-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO-OMe}$$

Amide	Product	Yields/%
$\text{CH}_3\text{CONMe}_2$	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	77
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CONMe}_2$	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	73
$n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CONMe}_2$	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	74
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CONMe}_2$	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	85
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CON} \square$	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	57
PhCONMe_2	$\text{PhCOCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	84
77
86

Table 2 BF₃-promoted condensation reaction of esters with 2.

$$\text{RCOR}' + \text{2} \xrightarrow[\text{THF, -78} \rightarrow 0^\circ \text{C}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{Li}^+, \text{Na}^+} \text{R-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$$

Ester	Product	Yield/%
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO ₂ Et	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ COCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	60
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CO ₂ Et	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ COCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	44
<i>i</i> -PrCO ₂ Et	<i>i</i> -PrCOCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	53
PhCO ₂ Me	PhCOCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	73
PhCO ₂ Et	PhCOCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	72
-CO ₂ Et	-COCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	52
-CO ₂ Et	-COCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	55
2,4-diClC ₆ H ₄ CO ₂ Me	2,4-diClC ₆ H ₄ COCH ₂ COCH ₂ CO ₂ Me	46

芳香族化過程に関して、これまでまとまった研究が殆んど行われていなかった。そこでこの反応についても調べた。

2.1. Claisen 縮合反応

2.1.1. アセト酢酸メチルジアニオンの Claisen 縮合反応 アセト酢酸メチルに水素化ナトリウムおよびブチルリチウムを作用させて調製したリチウムナトリウムジアニオン²⁷⁾が THF 中、0°C でエステルと Claisen 縮合し、3,5-ジオキソアルカン酸メチルを与えることが Weiler により報告されている⁸⁾。この反応に工夫を加え、新しい Polyketide 合成法を開発した。

まず、アセト酢酸メチルジアニオン 2 と三フッ化ホウ素との複合反応試剤を用いる Claisen 縮合反応を開発した⁹⁾。2 と *N,N*-ジメチルアミドまたはエステルの THF 溶液に -78°C で三フッ化ホウ素エーテル錯体を加えると速やかに反応が進行し、対応する 3,5-ジオキソアルカン酸メチルを収率良く与える(表 1, 2)。本法によれば、Weiler の方法で見られる生成物の加水分解やエステル交換、また 2 の自己縮合等の副反応を最少限にとどめることができる。

また、 α -ハロエステルのような反応性の高い官能基を有する基質からも、対応する 6-ハロ-3,5-ジオキソアルカン酸メチルを合成できる。Weiler の方法ではこれは全く得られない。この生成物は塩化メチレン中室温で DBU で処理すると容易に *O*-アルキル化を起こし、2,3-ジヒドロ-3-フラン酮誘導体を与える(表 3)。

さらに、この Claisen 縮合反応においては、ケタールを損わないことも判った。即ちレブリン酸アミドエチレンケタールより 3,5,8-トリオキソノナン酸メチル誘導

Table 3 Synthesis of 3-furanone.

R	X	Yield (%)	
		3,5-Dioxoalkanoate	3-Furanone
H	Cl	43	61
CH ₃	Cl	74	74
<i>n</i> -Pr	Br	56	80

体 3 を与え(式 3)、 β -ケトエステルエチレンケタールより 3,5,7-トリオキソアルカン酸メチル誘導体 5 を収率良く合成できる(式 4)。3 は 1*N* 塩酸で処理すると脱ケタールと共に分子内縮合反応を起こし、シクロペンテンン 4 を与える(式 3)。4 は CDCl₃ 中では 4:1 のケト型

：エノール型平衡混合物である。また、5を2*N*塩酸あるいは酢酸で処理すると、安息香酸誘導体は殆んど得られず、4-ピロンを生成した。ところが、同じ酢酸中でも、リチウムあるいはナトリウム過塩素酸塩存在下では、炭素-炭素結合が生成し、6が合成できた(表4)。反応例を(式5)に示す。

このようにアセト酢酸メチルジアニオン=BF₃ 複合試剤を用いる Claisen 縮合反応は、反応性の高い官能基を有するエステル、アミドより副反応を最少限にとどめて3,5-ジオキソアルカン酸エステルを合成するのに適している。しかし、立体障害の大きな基質の場合には、BF₃ を用いずに室温で反応させる方法が優れた結果を与えるので、以下の芳香族化合物の合成においては、これらを使い分けることにした。

2.1.2. 3,5-ジオキソヘキサン酸メチルトリアニオンの Claisen 縮合反応 3,5-ジオキソヘキサン酸メチルはアセト酢酸メチルに比べカルボニルが一つ増えており、このトリアニオン¹⁰⁾の Claisen 縮合反応を検討した。この化合物に THF 中 0°C で水素化ナトリウムと2倍量のブチリチウムを作用させるとナトリウムジリチウムトリアニオン7が生成することが判ったのでこれに種々のアシル化剤を反応させた。アルキルエステルとの反応では、3,5,7-トリオキソアルカン酸メチルが生成し、メタノール中酢酸マグネシウムで処理して安息香酸誘導体として単離した(式6)。これに対し、フェニル

Table 4 Synthesis of dihydroxybenzoic acid.

Conditions		Yield (%)	
		6	4-Pyrone
2NHCl	r. t.	—	53
80%AcOH	refl.	—	53
AcOH, Ca(OAc) ₂	r. t.	28	70
AcOH, NaClO ₄	r. t.	53	—
AcOH, LiClO ₄	r. t.	56	6

エステル, チオエステル, 酸無水物などを用いると 2 モルのトリアニオン 7 が反応し, 7-ヒドロキシ-3,5,9,11-テトラオキソトリデカン二酸が生成し, 分子内縮合反応でナフタレンジオールを与えることが判った(式 7)。これは Claisen 縮合した後のヘミアセタール型中間

体において, 脱離基の脱離能が高い場合にはケトンが再生し, 7 がさらに反応するためと考えられる¹¹⁾。

2.2. ジカルボン酸誘導体より Polyketide 型化合物の生成とその分子内縮合反応 ここでは, 種々のジカルボン酸誘導体に二度の Claisen 縮合反応を行って, Polyketide を生成させ, その分子内縮合反応による芳香族過程について調べた結果を述べる(式 8)。

2.2.1. グルタル酸誘導体 まず, グルタル酸誘導体を出発物質として用いた。N,N,N',N'-テトラメチルグルタルアミドに BF₃·OEt₂ 存在下, ジアニオン 2 を作用させ, 続いて反応液に 1N 塩酸を加えて溶液の pH を制御し分子内縮合反応を行った。強酸性(pH1)や塩基性(pH10)条件下では極めて遅いが, 中性に近い領域(pH4)では容易に芳香族化することが判った。また, 金属の酢酸塩も分子内縮合反応に有効であることも判った。Claisen 縮合反応生成物を一度抽出し, 無機塩を除去した後, メタノール中酢酸カルシウムを作用させると, テトラヒドロナフタレン 8 が得られた(式 9)⁹⁾。

グルタル酸ジメチルにトリアニオン 7 を反応させたところヘキサオキソ体 9 が生成し, 酢酸マグネシウムまたはカルシウムで処理するとテトラヒドロアントラセ

ン誘導体を得られた。9 では 2 位メチレンと 7 位ケトンとの縮合反応も考えられるが, 対応するトリメチレンジ安息香酸メチルは単離されていない。なお, 生成物はモノアセテートとして単離した(式 10)¹¹⁾。

次に, 置換グルタル酸誘導体を用いた。β-ヒドロキシグルタル酸エステルをジアニオン 2 と Claisen 縮合し, 酢酸カルシウムで処理すると, 分子内縮合反応と同時に脱水反応が進行し, ナフタレンジオールが得られた。クエン酸エステルについては立体障害の大きなエステル部分は 2 と反応せずに残存した(式 11)。なお, 生成物は炭酸カリウム-ヨウ化メチルによってメチル体 10 へ導ける。

α -置換グルタル酸エステルを用いた場合には、分子内縮合反応の仕方によって二種類の位置異性体——2-置換および4-置換テトラヒドロナフタレンの生成が可能となる。 α -メチルあるいは α , α -ジメチルグルタル酸エステルより生成させた Polyketide では酢酸カルシウム処理を行うと2-置換体のみを与えた(式12)。一方、

α -ヒドロキシグルタル酸エステルは4-置換体を生成した。なお、この生成物はJones酸化によってジケトンへ誘導し、さらにトリエチルアミン存在下塩化アセチルを反応させて芳香族化し、トリアセトキシナフタレンへ導いた(式13)¹²⁾。

2.2.2. アジピン酸誘導体 テトラメチルアジピン酸アミドにジアニオン2を縮合させると、テトラオキソウンデカンジカルボン酸メチルが収率良く得られる(式14)。これは安定に単離できるので、これを用いて分子

内縮合反応を詳細に調べた。この7員環形成反応は塩酸性、水酸化ナトリウム塩基性条件下では全く進行しないので、金属塩の効果について検討した。興味深いことに酢酸塩が極めて効果的であることが判った。例えばマンガン(II)塩を用いた場合、酢酸マンガン(II)は有効

Table 5 The effect of the metal salts on the intramolecular condensation.

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me} \end{array} \xrightarrow[\text{solv., refl. 3h}]{\text{M(OAc)}_n} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array} $			
M(OAc) _n \ solv.	MeOH	H ₂ O	AcOH
NaOAc	47	35	—
KOAc	42	35	—
Mg(OAc) ₂	8	18	30
Ca(OAc) ₂	78	31	41
Ba(OAc) ₂	54	38	21
Cr(OAc) ₃	—	—	—
Mn(OAc) ₂	40	39	38
Co(OAc) ₂	8	33	15
Ni(OAc) ₂	—	—	63
Cu(OAc) ₂	—	—	26
Zn(OAc) ₂	9	—	15
Cd(OAc) ₂	19	21	22
none	—	—	—

であるが、塩化マンガン(II)、硝酸マンガン(II)などは全く環化生成物11を与えない。そこで種々の酢酸塩を用いてメタノール、水、酢酸中で分子内縮合反応を行った結果を表5に示す。一般にアルカリ金属、アルカリ土類金属の塩が有効であるが、遷移金属についてもマンガン(II)、コバルト(II)塩の他に、酢酸ニッケル(II)のように酢酸中で触媒作用を示すものもあることが判った。この金属の効果についての説明は現在まだできないが、最も良い結果を与えた酢酸カルシウムを一般に触媒として用いることにした^{9b)}。

同じくアジピン酸誘導体である2,2'-ジ安息香酸エチルにジアニオン2をTHF-HMPA中室温で作用させ、続いてメタノール加熱還流下酢酸カルシウムで処理すると環化反応が進行し、トリベンゾトロポン誘導体12が得られる(式15)¹³⁾。

アジピン酸ジメチルとトリアニオン 7 の反応によって生成した Polyketide は、酢酸マグネシウムやカルシウムの作用では 7 員環形成反応は起こさず、テトラメチレンジ安息香酸メチルを与える (式 16)¹¹⁾。

2.2.3. コハク酸誘導体 コハク酸アミドから生成させたテトラオキシ体は、容易に分子内縮合反応を起こし、インダノン誘導体を与える。5 員環形成反応は酸性条件下でも進行する (式 17)⁹⁾。

フタル酸ジエチルもジアニオン 2 を反応させ、酢酸カルシウム処理するとフルオレノン誘導体 13 が合成できる (式 18)¹³⁾。

1, 2, 4, 5-ベンゼンテトラカルボン酸エチルに同様の操作を行い、続いてベンゼン加熱還流下ヨウ化メチル酸化銀によってメチル化するとインダノフルオレノンが得られた。分子内縮合反応の仕方によって *syn* 型異性体と *anti* 型異性体が生成可能であるが、*syn* 体を優先的に与えることが判った (式 19)。

(19)

3. 多環性芳香族化合物の合成

以上で得られた Polyketide 型化合物の合成とその分子内縮合反応による芳香族化に関する知見をもとに、多環性芳香族化合物の合成法を開発した。我々の方法は、芳香族グルタル酸誘導体にアセト酢酸メチルジアニオン 2 を作用させ、テトラオキシ体を生成させ、この分子内縮合反応によって一挙に二つの環形成を行うものである。ここで得られた芳香族化合物はそれ自身もまたグルタル酸エステルであるので、再度環形成反応に用いることが出来る (式 20)。

(20)

3.1. アントラセン、ナフタセン誘導体の合成

最も単純な芳香族グルタル酸エステルであるホモフタル酸ジメチル 14a の反応についてまず行った。14a に 8 倍モル量のジアニオン 2 を THF 中室温で作用させ、一度抽出して無機塩を除去した後、メタノール中酢酸カルシウムで処理するとアントラセンジオール 15a が得られた。15a はアセチル化してジアセタート 16a としても単離できる (式 21)。16a をメタノール中炭酸カリウムを作用させて 15a を再生することを試みたところ、15a は全く生成せずアントラキノン 17a が得られた (式

22)。この反応を窒素雰囲気下で行うと15aが生成することから、塩基性条件下での空気酸化であると考えられる¹⁴⁾。このように14aから一挙に二つの芳香環を形成させながら、アントラセン誘導体へ導けることが明らかになった^{12, 13)}。

なお、中間体であるテトラオキソ体の分子内縮合反応の仕方によってアントラセン型化合物の他に二種類のフェナントレン型化合物の生成が可能である。しかしNMRや後述する既知物質への誘導などより本反応の生成物はアントラセン型と構造決定した。

次に種々の酸素官能基を有するホモフタル酸エステルを原料とする多酸素官能基性アントラセン類の合成を行った。まずホモフタル酸類を合成した。 β -ヒドロキシグルタル酸ジエチルに酢酸 *t*-ブチルエノラートをClaisen縮合させた後、酢酸カルシウムで処理するとヒドロキシシクロヘキセノン18が得られた。18はアセチル化、脱酢酸によってヒドロキシホモフタル酸メチル19へ、またPCC酸化によりジヒドロキシ体20へ導ける。19および20は水酸基の保護、エステル交換を行って14bおよび14cへ変換した。 α -ヒドロキシグルタル酸より合成した γ -ラクトンに同様の縮合反応を行った後、Jones酸化すると *p*-および *o*-ジヒドロキシ体21, 22を与える。*p*-体はメチル化、*o*-体はケタール保護し

て14dおよび14eを合成した。また、14aをTHF中水素化ナトリウム存在下、ヨウ化メチルと処理すると、ベンジル位のモノメチル化物14fを与えることも判った(式23)。

以上で合成した種々のホモフタル酸ジメチル14a-fあるいはナフタレン誘導体11にジアニオン2および酢酸カルシウムを作用させ、一挙に二つの芳香環を形成させ、アントラセン15、ナフタセン誘導体23を合成した(表

Table 6 Synthesis of dihydroxyanthracene derivatives.

Substrate	Anthracene	Yield (%)	
		15 or 23	16 ^{a)}
14a	 15a	49	36
14b	 15b	52	25
14c	 15c	—	48
14d	 15d	23	—
14e	 15e	36	—
11	 23	15	—
14f	 15f	37	—

a) 11 からの収率

6). 15 および 23 はケト型(アントロン)とエノール型(ヒドロキシアントラセン)の互変異性体が存在可能であり, 例えば CDCl_3 中では 15f はエノール型, 23 はケト型である(式 24)。

アントラセンジオール 15 は炭酸カリウム-ジメチル硫酸によって定量的にジメチル化できる(表 7)。この反応は酸化銀-ヨウ化メチルでは満足すべき結果を与えない。得られたジメトキシアントラセン 25 は後述するようにペンタセン誘導体へ導ける。

また, 炭酸カリウム存在下での空気酸化を利用して,

Table 7 Synthesis of dimethoxyanthracene derivatives.

Substrate	Product	Yield (%)
15a		quant.
15b		quant.
15f		99

Table 8 Synthesis of anthraquinones.

Substrate	Quinone	Yield (%)	
		26	27
14a	 26a	42	quant.
14b	 26b	38	quant.
14c	 26c	27	—
14d	 26d	26	—
14e	 26e	24	—
11	 26f	27	—

キノン類 **26** も合成した(表 8)。これらは酸化銀-ヨウ化メチルによって収率良くメチル化できる。キノン類では炭酸カリウムを塩基として用いるとベンジル位のメチル化が進行する¹³⁾。

アントラセンジオール **15b** は水酸化カリウムを作用させると、エステルの加水分解とともに芳香族カルボン酸の脱炭酸が起こる。エステル化して単離するとアントラキノ酢酸メチル **28**^{16b)} が得られる。**28** は Kishi によって Aklavinone^{15, 16)} へ誘導されているので、形式的全合成ができたことになる(式 25)。即ち本合成で得ら

れたキノン類はアントラサイクリン系抗生物質の有用な合成中間体になりうる¹⁷⁾。

3.2. 5 および 7 員環部分を含む多環性キノン類の合成 本合成では、天然型の芳香族化合物が容易に合成できるが、同時に非天然型の多環性芳香族化合物も合成可能である。これらには様々な有用な物性も期待できる。ここで 5 あるいは 7 員環部分を含む多環性キノン類の合成について述べる。

先にフタル酸ジエチルより合成したフルオレノン **13** をメチル化し、ケトン部分を還元して保護する。ここで、

ジアニオン 2 による Claisen 縮合，酢酸カルシウム処理および空気酸化するとアントロン部分，アルコール部分が酸化されインダノアントラキノンが得られる(式 26)。

また，トリベンゾトロポン 12 も同様にメチル化，還元した後に芳香環形成を行うとキノン誘導体が合成できた。アルコール部分は PCC によって酸化し，トロポンへ誘導した(式 27)。

さらに 2 環性フェノール 8, 11 から同じプロセスを用いて 4 環性キノンを合成した(式 28)¹³⁾。

3.3. ペンタセン誘導体の合成 先に，ジメトキシアントラセン 25 の合成について述べたが，この化合物も芳香族グルタル酸エステルであるから，環形成反応に用いるのはずである。実際にジアニオン 2 を作用させ，続いてメタノール中炭酸カリウムで処理すると，分

子内縮合反応と空気酸化が同時に進行し、5,14-ペンタセンキノンが合成できた。これらも酸化銀-ヨウ化メチルを用い高収率でメチル化物 29a, b, f へ誘導できる (式 29)。

キノン 29a, b, は THF-H₂O 中 CAN で酸化すると 5, 7, 12, 14-ペンタセンジキノン 30a, b へ誘導できる。また, 29f はヒドロキシケトン 31 に誘導される (式 30)。

このように本法によって単環性化合物 (ホモフタル酸) より 3 環性 (アントラセン類), 5 環性化合物 (ペンタセ

32

46%

ン類)を連続的に合成できることになった。また, 30a について見ると, これは 1 モルの β -ヒドロキシグルタル酸, 2 モルの酢酸, 4 モルのアセト酢酸誘導体より合成したことになり, Polyketide 32 と等価と見なすことが出来る(式 31)¹⁷⁾。

さて, アントラキノン類 27 も 3 環性芳香族グルタル酸であるから同様の環形成反応に用いうるはずである。しかし, これらはアントラセン 25 とはかなり異なる挙動を示す。27a, b にジアニオン 2 を THF-HMPA 中室温で作用させると, 1 モルのみが反応し, 炭酸カリウムで処理するとナフタセンキノ 33a, b が得られることが判った。2 が脂肪族エステル部分のみと反応したとするこの構造は説明できず, 芳香族エステルと反応したものと考えられる(式 32)。

得られた 33a はメチル化し再度ジアニオン 2 との反応を行ってみると, やはり芳香族エステル部分のみが Claisen 縮合し, ベンゾ[a]ナフタセンが得られた。なお, この過程において酸化的にメトキシ基が導入されていることも判った(式 33)。

水酸基を保護していないアントラキノ 26a に 2 を作用させたところ, やはり芳香族エステル部分のみが反応するが, 同時に酸化的メトキシ化も進行しナフタセン

キノ 35 が合成できた。35 は炭酸カリウム-ジメチル硫酸でメチル化体 36 へ誘導し 34a と比較して 12 位がメトキシ化されたことを確かめた(式 34)。

アントラキノ 27 に 2 モルのジアニオンを作用させることは反応溶媒を検討することによって可能となった。

THF-ピリジン (1:1) 中で LDA を用いて調製したアセト酢酸メチルジリチウムアニオン 37 を 27a に反応させると, 芳香族化後, 7,12-ペンタセンキノ 38a が得られた。38a はメチル化し, CAN で酸化すると, 先と同様のジキノ 30a へ誘導できた。このことから CAN によって酸化された芳香環の位置を一義的に決定できる(式 35)¹⁸⁾。

以上, Polyketide 型化合物を中間体として用いる本法によって様々な 5 環性芳香族化合物が合成できることになった。本法はさらに多環性芳香族化合物の合成にも適用可能であり, 中には興味深い生物活性や物性を有するものも存在すると期待される。

本研究を行うにあたり, ご指導ご助言を賜りました九

州共立大学教授九州工業大学名誉教授平尾一郎先生、九州工業大学教授南 享先生に感謝致します。また、日夜研究に邁進して頂いた柴藤啓介、長谷部浩一、東 洋史、内田 稔、入江朱美、中島久隆の諸君に感謝致します。

(昭和62年5月1日受理)

文 献

- 1) A. J. Birch, F. W. Donovan, *Aust. J. Chem.*, **6**, 360 (1953); A. J. Birch, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **14**, 186 (1957); A. J. Birch, *Science*, **156**, 202 (1967)
- 2) For examples;
Tetracyclines: J. R. D. McCormic, S. Johnson, N. O. Sjolander, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1692 (1963); J. R. D. McCormic, J. Reichenthal, S. Johnson, N. O. Sjolander, *ibid.*, **85**, 1694 (1963)
Aklavinone: A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, T. Oki, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **34**, 951 (1981)
- 3) Reviews;
T. M. Harris, C. M. Harris, *Tetrahedron*, **33**, 2159 (1977); *idem*, *Pure and Appl. Chem.*, **58**, 283 (1986); and references cited therein.
- 4) G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2009 (1982); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **21**, 200 (1982)
- 5) S. Mahalingam, P. C. Kuzuma, J. Y. -C. Lee, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7760 (1985)
- 6) K. A. Parker, G. A. Breault, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3835 (1986)
- 7) L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6702 (1970)
- 8) S. N. Huckin, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2405; *idem*, *Can. J. Chem.*, **52**, 1343 (1974); N. S. Narasimhan, R. Ammanamanchi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3945 (1983)
- 9a) M. Yamaguchi, K. Shibato, I. Hirao, *Chem. Lett.*, **1985**, 1145
b) 山口雅彦, 柴藤啓介, 平尾一郎, 第51回日本化学会秋季年会, 金沢(1985)
- 10) T. M. Harris, T. P. Murray, C. M. Harris, M. Gumulka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 362; A. G. M. Barrett, T. M. Morris, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 2272; J. S. Hubbard, T. M. Harris, *J. Org. Chem.*, **46**, 2566 (1981)
- 11) 山口雅彦, 柴藤啓介, 中島久隆, 南 享, 第53回日本化学会秋季年会, 名古屋(1986)
- 12) M. Yamaguchi, K. Hasebe, T. Minami, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2401 (1986)
- 13) M. Yamaguchi, K. Hasebe, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *ibid.*, **28**, 2017 (1987)
- 14) Y. Ogata, Y. Kosugi, K. Nate, *Tetraheron*, **27**, 2705 (1971)
- 15) Isolation: T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Maganawa, H. Suda, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **28**, 830 (1975)
- 16) Examples of the synthesis:
a) A. S. Kende, J. P. Rizzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4247 (1981)
b) B. A. Pearlman, J. M. McNamara, I. Hasan, S. Hatakeyama, H. Sekizaki, Y. Kishi, *ibid.*, **103**, 4248 (1981)
c) P. N. Confalone, G. Pizzolato, *ibid.*, **103**, 4251 (1981)
d) T. Li, Y. L. Wu, *ibid.*, **103**, 7007 (1981)
e) R. K. Boeckman, Jr., F. -W. Sum, *ibid.*, **104**, 4604 (1982)
f) J. M. McNamara, Y. Kishi, *ibid.*, **104**, 7371 (1982)
g) K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2151
h) F. M. Hauser, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1098 (1984)
i) J. G. Bauman, R. C. Hawley, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **50**, 1569 (1985)
- 17) 山口雅彦, 長谷部浩一, 南 享, 未発表
- 18) 山口雅彦, 長谷部浩一, 内田 稔, 南 享, 未発表