慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Benz [a] anthracene誘導体の研究(第3報) : メソ位に置換基を有するBenz [a] anthra-5, 6-quinoneおよび関連化合物の合成(その1)
Sub Title	A study of benz [a] anthracene derivatives part III. : the synthesis of meso-substituted benz [a] anthra-5, 6-quinones and their related compounds. I.
Author	多田, 敬三(Tada, Keizo) 滝谷, 玲子(Takitani, Reiko) 中込, 浩子(Nakagome, Hiroko) 岩崎, 紀和子(Iwasaki, Kiwako)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1967
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.12 (1967.) ,p.91- 95
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000012-0091

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Benz〔a〕anthracene 誘導体の研究（第3報）メソ位に置換基を有する Benz〔a〕anthra-5,6-quinone および関連化合物の合成*1（その1）

多田敬三，滝谷玲子，中込浩子，岩崎紀和子

A study of benz〔a〕anthracene derivatives Part Ⅲ. The synthesis of meso-substituted benz〔a〕anthra-5,6-quinones and their related compounds. I.

Keizo TADA, Reiko TAKITANI, Hiroko NAKAGOME, Kiwako IWASAKI

Several meso-substituted 5,6-dihydro-benz〔a〕anthracene-5,6-diol (Diol), such as 7-and 12-methyl, 7-nitro and 7-acetamido Diols were synthesized through their osmates from the corresponding hydrocarbon.

These Diols except methyl derivatives and 7-chloro, 7-bromo and 7,12-diphenyl Diols (Previously reported in this Annual Report) were effectively oxidized to the corresponding benz〔a〕anthra-5,6-quinone (BAQ) with *tert*-butyl chromate. 7-Amino BAQ was also obtained by hydrolysis of 7-acetamido BAQ.

前報[1]までに，メソ位（7，12位）に種々の置換基を有する Benz〔a〕anthracene (BA とする）およびそれ等の 5,6-dihydro-5,6-diol (Diol とする）の合成を行ない，すでに 7-chloro, 7-bromo, 7,12-dimethyl および 7,12-diphenyl Diol 類の合成を報告した．

今回はその後引きつづいてその他の置換基を有する Diol 類の合成を行なうと共に，さらにメソ位に置換基を有する Benz〔a〕anthra-5,6-quinone (BAQ とする)(I) の合成を行なった．

この合成の目的は BA 自身の発癌性が±であるのに対して，適当な置換基*2 がそのメソ位に導入されると，発癌性が，その程度の差はあるが発現して来るという興味ある事実と対比して，BAQ について*3 メソ位の置換基がどのような効果*3 をあらわすかを見るためであった．

本報では 7-methyl〔Ⅱ〕, 12-methyl〔Ⅲ〕, 7-nitro〔Ⅳ〕および 7-acetamido〔Ⅴ〕Diol 類と，7-chloro〔Ⅵ〕, 7-bromo〔Ⅶ〕, 7,12-diphenyl〔Ⅷ〕, 7-nitro〔Ⅸ〕, 7-acetamido〔Ⅹ〕および 7-amino〔Ⅺ〕BAQ 類の合成に成功したのでこれ等について報告する．

Ⅱ と Ⅲ はそれぞれ対応する7および 12-methyl BA より常法により Diol とすることが出来たが，12-methyl の場合は実験の部で述べるごとく OsO_4 との反応時間が非常に長くかかった．また得られたものの融点は文献値よりかなり高い．この点について目下検討中である．

置換基のない Diol よりの BAQ への酸化は Badger ら[2]によってすでに開発されておるが，これは氷酢酸中無水クロム酸で常温で酸化するものである．BA および Diol のメソ位にある置換

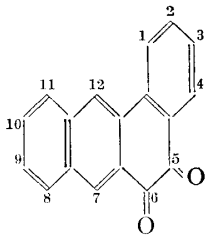
*1 Chem. & Pharm. Bull. 投稿中（1967年9月22日受付）.

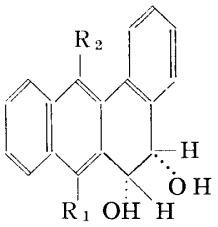
*2 7,12-dimethyl, 7-methyl, 7-cyano, 7-formyl 等.

*3 BAQ を中心とするキノン類の発癌性スクリーニングについては本誌 No. 11, (1966) 63～68 に報告した．

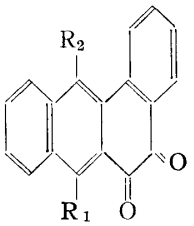
1) 本誌, No. 5 (1959～60) 18～20.

2) J. Chem. Soc., 172 (1948), Clair J. Collins, John G. Burr, Jr., Daniel N. Hess : J. Am. Chem. Soc., **73**, 5176 (1951).



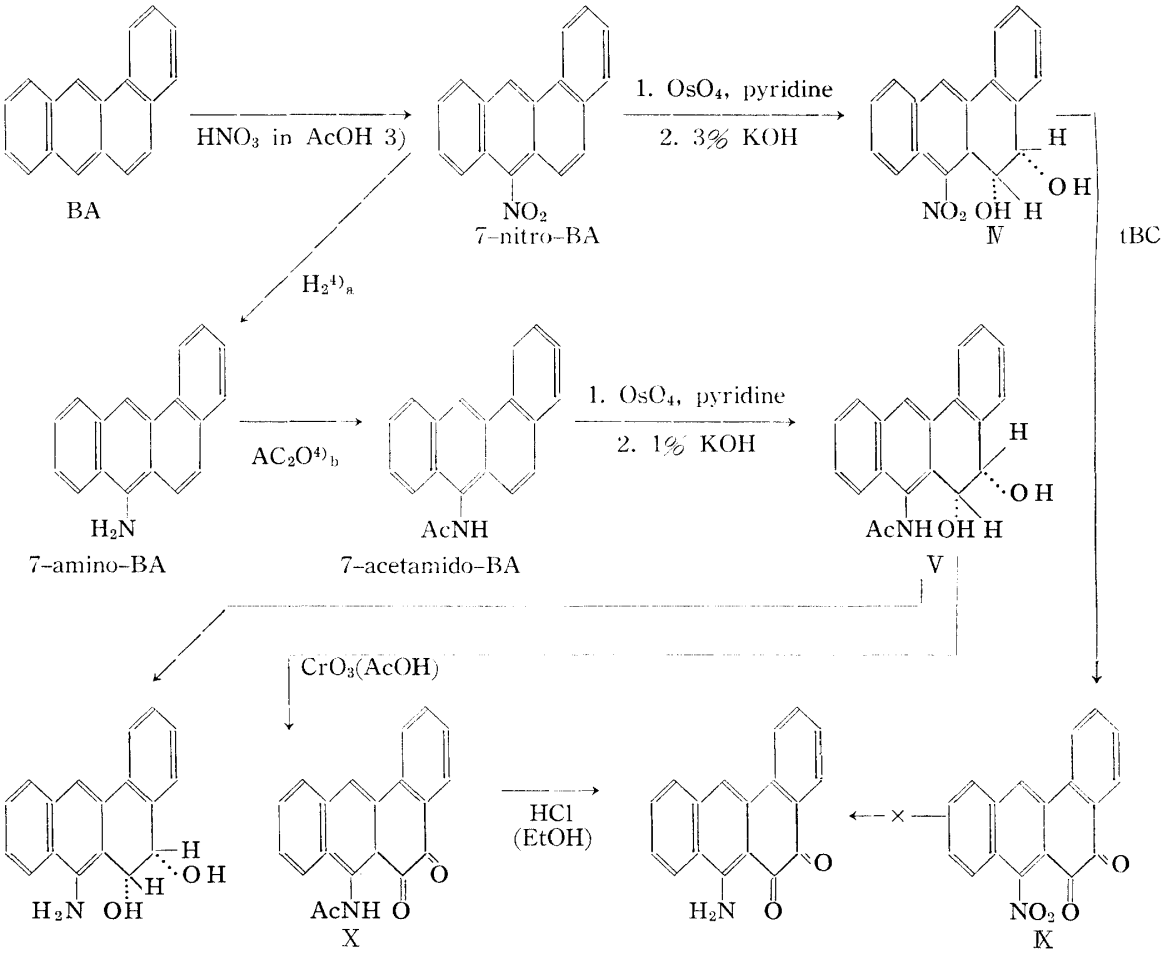


〔Ⅱ〕R_2=H R_1=Me
〔Ⅲ〕R_1=H R_2=Me
〔Ⅳ〕R_2=H R_1=NO_2
〔Ⅴ〕R_2= R_1=AcNH



〔Ⅵ〕R_2=H R_1=Cl
〔Ⅶ〕R_2=H R_1=Br
〔Ⅷ〕R_1=R_2=C_6H_5
〔Ⅸ〕R_2=H R_1=NO_2
〔Ⅹ〕R_2=H R_1=AcNH
〔Ⅺ〕R_2=H R_1=NH_2

またⅨ～Ⅺの合成は次のごとく行った.



3) Barnett, Mathews : Chem. News, **130**, 339 (1925).
4)a L.F. Fieser : J. Am. Chem. Soc., **61**, 3502 (1939).
4)b G.M. Badger et al : J. Chem. Soc., 799 (1949).

基は酸化に対してかなり不安定であることがわれわれの実験によって確められた．そこでわれわれは無水クロム酸の代りに *tert*-butyl chromate (tBC とする) を用いることによってかなり効果をあげることが出来た．すなわち Ⅵ Ⅶ Ⅷ はそれぞれ対応する Diol 類を tBC で酸化することにより得られた．

さらに BAQ を直接ニトロ化することを試みたところ，得られたものが nitro BAQ であることは元素分析，IR スペクトルより確認出来たが 7-nitro BAQ と融点および IR スペクトルが一致しないことより他の位置にニトロ基が導入されたことが確められた．元来 BA においては親電子置換反応は最も優先的には7位でついで 12 位に起ることが理論的にはもちろん実験的にもかなり確められている．しかし BAQ においては理論的には 7, (12) 位から他の位置に移ることがいわれいるが，実験的にはフェナンスレンキノンの様な簡単なものを除いてはほとんど確かめられていない．

われわれの行った BAQ のニトロ化の実験はこのことを一部例証した訳であるが，このニトロ基の導入位置が果してどこであるかは目下検討中である．また上の反応式で示すごとく，Ⅴを加水分解して 7-amino Diol にしようとしたがいまのところうまく行っていない．また Ⅸ を直接還元して Ⅺ にしようとする試みも不成功に終ったがこれはニトロ基の還元に先だってオルトキノンの還元が行なわれ，しかもこれがもとの Ⅳ に戻らず中間体をつくるためと思われる．これらの問題はすべて将来にゆずることとする．

実　験　の　部

〔Ⅱ〕* の合成

G.M. Badger の方法[5] によって 7-acetoxy B A より 7-methyl B A を合成したところ純粋な形で得られなかったことは前々報[6] においてすでに報告したが C.K. Bradsher の方法[7] によって α-naphthyl bromide と *o*-chlorobenzaldehyde より合成したところ成功した．この 7-methyl B A (m.p 138～141°) (420 mg) を常法により OsO_4 (500 mg), ピリジン (0.5 ml), ベンゼン (10 ml) と常温で2週間放置反応させ生じたエステルを3% KOH (マンニット 5 g を含む) (50 ml) で7時間加水分解して得られた沈殿をベンゼンより再結晶，m.p. 194～198°, 白色粉末状結晶 300 mg を得た．元素分析：$C_{19}H_{16}O_2$, 計算値，C, 82.58, H, 5.84; 実験値，C, 82.89 H, 6.07.

〔Ⅲ〕の合成

すでに合成した 12-methyl B A[6] (m.p. 138～139°) (480 mg) を OsO_4 (500 mg) ピリジン (0.5 ml) ベンゼン (20 ml) と室温で2カ月放置した．Badger によれば[8] 3日間反応させ軽油を加え析出するオスミン酸エステルを沪過してこれを加水分解しているがわれわれは反応物に軽油を加えずそのままマンニット (5 g) を含む3% KOH (50 ml) および CH_2Cl_2 (30 ml) と共に7時間振盪し生ずる沈殿を一度リグロインと煮沸して溶けるものを除去した後，ベンゼンより再結晶した．m.p. 167～169°, 白色粉末結晶 170 mg (150° で一部湿潤) このものの融点は文献値 (130°C) より約 37° も高い．この点についていずれが不純であるか検討中である．

〔Ⅳ〕の合成

B.A (3 g) を AcOH (30 ml) に溶かし，25～30° にて攪拌下 conc HNO_3 (2 ml) と AcOH (60 ml) の混液 (45 ml) を滴下し反応させ，一度溶解し再び析出する黄色沈殿をピリジン：水 (1:1 v/v) で再結晶，黄色板状晶，

* 本化合物は著者等とは別に M.S. Newman が合成している．J. Am. Chem. Soc., **86**, 5598 (1964).

5) J. Chem. Soc., 1367 (1935).

6) 本誌. No. 4, **34**, 35. (1958),

7) C. K. Bradsher : J. Am. Chem. Soc., **62**, 1077 (1940)

8) G.M. Badger : J. Chem. Soc., 2497 (1949).

m.p. 162～164° の 7-nitro B A[3] 1.53 g を得た．この 7-nitro B A (1.1 g) を OsO_4 (1.0 g)，ピリジン (1.0 ml) ベンゼン (60 ml) と常温で 20 日放置し生成する沈殿を傾斜して取り，これをマンニット (10 g) を含む 3% KOH (60 ml) と CH_2Cl_2 (60 ml) で7時間振盪，得られる沈殿をベンゼンより再結晶，m.p 143～146° (一部溶解変色) 157° (全部溶融)，淡褐色の粉末状結晶，460 mg を得た．元素分析：$C_{18}H_{13}O_4N$，計算値 C, 70.36, H, 4,23, N, 4.56; 実験値，C, 70.68, H, 4.35, N, 4.56.

〔V〕の合成

7-nitro B A (2 g) を熱 AcOH (83.2 ml) に溶かし攪拌下熱塩酸 (20 ml) に $SnCl_2$ (16.8 g) を溶かしたものを滴下，30 分還流後 AcOH (20 ml) を追加，析出した黄色沈殿を 1*N* NH_3 水 (72 ml) と 5° で 30分，室温で 1.5 時間攪拌後，沪過，水洗乾燥後，エーテル：石油エーテル (1:1 v/v) で，再結晶，m.p. 174～176°，黄褐色針状晶の 7-amino B A[4] 1.19 g を得た．

ここに得られた 7-amino B A (1.19 g) にAc_2O (12 ml) を加えわずかに加温し生ずる黄色沈殿をキシレンより再結晶，白色針状晶，m.p 287～9° の 7-acetamido B A 1.2 g を得た．この 7-acetomino B A (1.14 g) を OsO_4 (1.0 g)．ピリジン (1.0 ml) ベンゼン (60 ml) と常温で時々攪拌しつつ3カ月放置後(このものはベンゼンに非常に難溶であるので反応速度が極めて遅かった.) 全内容物をマンニット (10 g) を含む 1% KOH (100 ml) および CH_2Cl_2 (60 ml) と4時間振盪し得られた白色結晶をジオキサンより再結晶，174° より分解し黒変する白色結晶を得たが元素分析値が適合する結晶は得られず，TLC でもスポット2ケ与えた．再結晶ではこれ以上精製が困難であるのでそのまま次の酸化に進んだ．

〔VI〕の合成

さきに得られた 7-chloroDiol[1] (m.p. 181～185° (分解)) (150 mg) をベンゼン 3 ml にけんだくし，これに tBC 試薬 (CrO_3 (150 mg) を *tert*-BuOH (300 mg) に少量ずつ加え得られた液に無水ベンゼン (5 ml) を加え Na_2SO_4 で脱水後沪過して得た液) を加え室温で6日放置，反応物は減圧で溶媒を溜去し残渣を5%シュウ酸 (20 ml) と加温 (沈殿の色は黒→赤褐色)，沪別，水洗，乾燥後キシレンより再結晶，255～285° で昇華，m.p. 296～302° (分解)，赤褐色針状晶，20 mg を得た．元素分析：$C_{18}H_9O_2Cl$，計算値，C, 73.72, H, 3.06, 実験値 C, 73.45, H, 2.71.

〔VII〕の合成

さきに得られた 7-bromoDiol[1] (m.p. 169～170° (分解)) (150 mg) を〔VI〕の場合と同量の tBC 試薬と室温にて3日間反応させ以下〔VI〕と全く同量の試薬と処理して得られる沈殿をキシレンより再結晶，265～285° で昇華，m.p. 296～300° (分解)，赤褐色針状晶，25 mg を得た．元素分析：$C_{18}H_9O_2Br$，計算値，C, 64.09, H, 2.67; 実験値，C, 64.22, H, 2.66.

〔VIII〕の合成

さきに得られた 7,12-diphenylDiol[1] (m.p. 280～283° (分解)) (150 mg) をベンゼン (3 ml) にけんだくし，CrO_3 (170 mg), *tert*-BuOH (400 mg)，ベンゼン (5 ml) よりつくった tBC 試薬を加え室温で2カ月放置，〔VI〕と同様に処理後，得られる沈殿をキシレンおよび AcOH より再結晶，m.p. 271～272°C，赤色針状晶，30 mg を得た．元素分析：$C_{30}H_{18}O_2$，計算値，C, 87.80, H, 4.29; 実験値，C, 85.30, H, 5.16. このものの元素分析値がやや合わないが TLC ではスポット1コ与えるのみであり，IR スペクトルによりフェニル基とオルトキノンの特性吸収を確認している．

〔IX〕の合成

〔IV〕(350 mg) をベンゼン (7 ml) に溶かし CrO_3 (350 mg), *tert*-BuOH (700 mg) ベンゼン (5 ml) よりつくった tBC 試薬と常温で 1,5 時間放置後〔VI〕と同様に処理し得られた沈殿をキシレンより再結晶，m.p. 267～275°，赤色針状晶，130 mg を得た．元素分析：$C_{18}H_9O_4N$，計算値，C, 71.29, H, 2.97, N, 4.62; 実験値，C, 71.15, H, 2.89, N, 5.02.

〔X〕の合成

〔V〕(610 mg) を AcOH (19.5 ml) 中に溶解し CrO_3 (610 mg), AcOH (10.6 ml), H_2O (1.2 ml) の混液を入れ室温で4時間反応後，H_2O を入れて生ずる赤色沈殿を沪過，水洗，乾燥，粗結晶 (170 mg) を得る．これを AcOHおよびキシレンより再結晶，m.p. 255～259°，赤色板状晶，30 mg を得た．元素分析：$C_{20}H_{13}O_3N$，計算値，C, 76.19, H, 4.13, N, 4.44，実験値，C, 76.43, H, 4.36, N, 4.19.

〔XI〕の合成

〔X〕(40 mg) を局方エタノールに溶解，Conc HCl (2.0 ml) を加え 1.5 時間還流後沪過，残渣（濃赤色）を AcOH より再結晶．m.p. 269～280°（分解），真紅色針状結晶．元素分析：$C_{18}H_{11}O_2N$，計算値，C, 79.12, H, 4.03, N, 5.13，実験値，C, 78.94, H, 3.86, N, 5.22.

終始御指導を賜わった東大名誉教授石館守三先生に深い敬意を表すると共に，IR および合成に関して適切な御助言をいただいた東大教授，島内武彦博士および国立放医研薬化学部長，赤星三彌博士に感謝します．また IR, UV，に関して本学石原研究室の方々および元素分析について東大薬学部中央分析木村栄作氏にそれぞれ謝意を表します．

本研究は文部省科学研究費より一部の費用を補助されましたことを謝意と共に付記します．