

Title	新規芳香族プメラール型反応の開発及び $\rho$ -キノン類合成への応用研究
Author(s)	武田, 良文
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40130">https://hdl.handle.net/11094/40130</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	武田良文
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第13085号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	新規芳香族プメラール型反応の開発及び <i>p</i> -キノン類合成への応用研究
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行  (副査) 教授 大森 秀信 教授 今西 武 教授 岩田 宙造

### 論文内容の要旨

キノンあるいはジヒドロキノン構造を有する化合物は天然に広く存在し、優れた生物活性を有するものが多く、これらの合成研究が活発に行われている。中でもフェノール構造からキノン構造への変換反応は極めて重要な工程であり、古くから多くの研究が行われ、大別すると、i) 酸化剤を用いて直接フェノール類を*p*-キノン類へ酸化する方法や、ii) フェノールの*p*-位に官能基を導入した後、さらにその官能基を酸素官能基へ変換する段階的な方法が開発されてきた。直接酸化法においては、Fremy 塩、四酢酸鉛、超原子価ヨウ素反応剤などの酸化剤が一般に利用されるが、*o*-位の酸化の競合などの副反応が問題となることがある。一方、段階的な方法としては、カルボニル化合物のBaeyer-Villiger反応や、ハロゲン化合物のUllmann反応による方法等が通常用いられるが、これらの*ipso*-置換反応は、高温や強塩基存在下の過酷な反応条件を必要とするため、共存できる官能基に限りがあったり、収率が低い場合がある等の問題点があり、緩和で効率的なフェノール-キノン変換法の開発は現在でも重要な研究課題である。

著者は、芳香環上でのPummerer型反応を基盤とする新しいキノン類合成法の開発を計画した。すなわち、脂肪族スルホキシドに酸無水物を作用させるとPummerer転位反応が進行して $\alpha$ -アシロキシスルフィドが得られ、続く加水分解によってカルボニル化合物へ変換する方法が良く用いられている。もし、*p*-位にスルフィニル基を有するフェノール類においても電子供与性の水酸基の寄与によって、同様のPummerer型反応が進行するならば、生じるキノンモノ*O*、*S*-アセタールの加水分解によって*p*-キノン類を与えられと考えられる。この方法は、酸無水物処理という緩和な条件でスルホキシドの酸化状態が隣の芳香環に移されるため、一般性の高い優れた*p*-キノン類合成法になると期待されるが、これまでこのような反応例は無かった。

また、本反応の原料基質となる*p*-スルフィニルフェノール類の合成法に関しても報告例が少なく、従来法では種々の官能基、特に電子吸引性基が共存する基質の合成は困難であった。芳香族Pummerer型反応を利用して、種々の官能基を有する*p*-キノン類の効率的な一般合成法を開発するためには、フェノール類への*p*-位スルフィニル化法に関しても新たに開発する必要がある。著者は、スルフィニル基へ誘導可能な官能基としてチオシアナト基に着目した。それは、本官能基導入法は、立体障害の影響を受けにくく、反応性も高いと考えられるためである。これまでフェノールのチオシアナト化は、報告例が少なく、特に電子吸引性基を有するフェノール類への有効な方法が無かったが、著者の研究室では、超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類へのアルコキシ基、カルボキシ基等の求核的導入法を確立しているので、同型の反応剤によるフェノール環へのチオシアナト化ができるのではないかと考えた。

これらの考えに基づいて著者は、新規芳香族Pummerer型反応の開発とそれを応用した*p*-キノン類の新合成法の開発研究に着手した結果、以下の知見を得ることができた。

1) Phenyliodine (III) dichlorideとチオシアン酸鉛(II)の組み合わせ反応剤により、電子吸引性基を有するフェノール類にも有効なフェノール類への*p*-位選択的チオシアナト基導入反応を開発することに成功した。続いて、*p*-チオシアナトフェノール類の水酸基のシリル化とGrignard反応によって、対応する*p*-スルフェニルフェノール類が収率良く得られることを明らかにし、さらに、本化合物の酸化反応によって、原料基質となる*p*-スルフィニルフェノール類の一般合成法を確立することができた。

2) *p*-スルフィニルフェノール類にトリフルオロ酢酸無水物を作用させると、芳香環上でのPummerer型反応と、続く脱硫反応が一挙に進行し、粗生成物を弱アルカリで後処理するか、反応系に二酸化マンガンを共存させることで、*p*-キノン類を高収率で与える新規な反応を見出した。さらに、副反応が主に進行する*o*-位無置換*p*-スルフィニルフェノールなどの場合には、アリルシランを共存させることで反応を制御でき、*p*-キノン類を収率良く得ることに成功した。

3) *p*-スルフィニルフェノールエーテル類にトリフルオロ酢酸無水物を作用させると、スルフィニル基が酸素官能基によって直接*ipso*-置換され、保護された*p*-ジヒドロキノン類を一挙に与えることを見出した。しかし、反応途中で生成するフェニルスルフェニルトリフルオロアセタートが未反応の原料スルホキシドを還元するため、その収率は悪かった。著者は、反応系内にスチレンを添加することでフェニルスルフェニルトリフルオロアセタートを捕捉でき、高収率で*p*-ジヒドロキノンが得られることを見出した。これら2)、3)の反応は芳香環上のスルフィニル基が酸素官能基によって*ipso*-置換される最初の例である。さらに、いずれの反応も室温付近の緩和な条件下で進行するため、本法はアリル基、エステル基、アミド基、シロキシ基などの種々の官能基が共存できる汎用性の高い方法となった。

4) 上記3)の反応をペリ位に水酸基が連なる多環式化合物に適用したところ、水酸基の保護やPummerer型反応の収率などに問題が生じたが、この問題は水酸基をシリレン保護することによって解決することができた。すなわち、連なる二つの水酸基は、容易に高収率で保護でき、続くPummerer型反応もほぼ定量的に進行し、生物活性天然物に多く見られるペリヒドロキシ多環式芳香環構造の効率的な新合成法を開発することができた。

#### 論文審査の結果の要旨

キノンあるいはジヒドロキノン構造を有する化合物は天然に広く存在し、優れた生物活性を有するものが多く、これらの化合物の合成法としてフェノール類から直接酸化してキノン類を得る方法や、フェノールの*p*-位に官能基を導入した後に、その官能基を酸素官能基に変換する方法が開発されているが、収率、一般性、反応条件や酸化される位置等まだまだ問題点も多く、緩和で効率的なフェノールからキノン又はジヒドロキノン類への変換方法の開発は、重要な課題である。

武田君は*p*-位にスルフィニル基を有するフェノール類がPummerer型反応を容易に起こすことを見出し、この方法により緩和な条件下で進行する優れた*p*-キノン類および*p*-ジヒドロキノン類の合成法を開発した。さらに本法を用いてペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の新合成法を開発した。

これらの研究成果は、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。