



Title	芳香族Pummerer型反応を利用する多置換ベンゾフラン類の簡便合成法の開発
Author(s)	森田, 延嘉
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44162
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	もり 森 た のぶ よし 嘉
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 7 6 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	芳香族 Pummerer 型反応を利用する多置換ベンゾフラン類の簡便合成法の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

天然や創薬研究から見出された重要な生物活性を示す化合物には、多置換ベンゾフラン骨格を核構造とするものが数多く存在する。例えば、抗菌作用、殺虫作用や免疫抑制作用等を有するベンゾフラン系ネオリグナン類、アフラトキシン類や抗ガン作用を有する UCT1072M1 等に見られるフロ [2,3-*b*] ベンゾフラン類、抗ガン作用を有するアプリン類、UCT1072M2 やインターロイキン 8 阻害作用を有するフロンドシン B 等に見られるシクロアルカン縮環ベンゾフラン類がある。

これらの核構造である多置換ベンゾフラン骨格の合成は多くの研究者によって行われ、様々な合成ルートが開発されているが、その主なものは次の四つに分類することができる。すなわち、(1)*o*-ハロフェノール類とオレフィン類またはアセチレン類とのパラジウム触媒や銅触媒等を用いたカップリング反応に続く分子内閉環反応による合成、(2)*p*-キノノン類、イミノキノノン類やキノノン等価体とオレフィン類とのルイス酸触媒を用いた形式的 [3+2] 環化付加反応による合成、(3)*o* 位にアセチレンやカルボニル基を有するフェノール類からの酸触媒または金属触媒等を用いた分子内閉環反応による合成、(4)*o* 位やエーテル部に電子吸引性基を有するフェノールエーテル類からの分子内閉環反応による合成である。

これらの合成法は、それぞれに 2、3 位に置換基を有するベンゾフラン骨格が構築できる非常に優れた方法であるが、著者らは従来の合成ルートとは異なり、これらの化合物群の核構造を一つの共通中間体から一挙に合成できる方法の開発が、生物活性天然物の全合成だけでなく、数多くの誘導体の合成に非常に有用であると考えた。しかし、これまでそのような合成法は報告されていない。

一方当研究室では、多置換 *p*-スルフィニルフェノール類をトリフルオロ酢酸無水物やエトキシビニルエステルで処理すると、芳香族 Pummerer 型反応が進行し、生じたキノンスルホニウム中間体にカウンターアニオンが 1,2-付加し、キノノン類やジヒドロキノノン類、キノンモノ-*O,S*-アセタール類を緩和な反応条件下、収率良く選択的に与える新規合成法の開発に成功している。本方法は緩和な反応条件下での硫黄官能基から酸素官能基へのイプソ置換法で、高度に酸素官能基で置換されたペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の一般合成法や制ガン抗生物質フレデリカマイシン A の全合成に応用された。

そこで今回著者は、このキノンスルホニウム中間体にカウンターアニオンが 1,2-付加するよりも先に、より活性で

嵩高い炭素求核種を反応させれば、炭素求核種が 1,4-付加し、炭素-炭素結合形成反応に続いて閉環反応を起こすことで、多置換ベンゾフラン類の簡便合成法を開発できると考えた。すなわち、活性オレフィン類存在下に、*p*-スルフィニルフェノールの芳香族 **Pummerer** 型反応を起こしてキノンスルホニウム中間体を発生させれば、活性オレフィン類が 1,4-付加し、次いで環化してベンゾフラン骨格が得られる。本法では更に、得られたベンゾフラン骨格の硫黄官能基を酸化して得られるスルホキシドをリガンド交換反応に利用して、メタロ中間体を経る炭素鎖導入反応や、ベンザインを発生させて **Diels-Alder** 反応による増環反応を行うことで、多置換ベンゾフラン類へと導くことができると考えた。

本手法は、反応させる活性オレフィン類の構造を変えて種々のタイプの 2,3-置換ベンゾフラン骨格が構築でき、また、2段階目の反応でベンゼン環に様々な炭素鎖や炭素環が導入できるので、様々な多置換ベンゾフラン類の合成が可能であり、これまでに無い全く新しい合成法を提供することができる。著者はこのようなコンセプトを実現するための基礎研究を行い、以下に示す成果を得た。

- (1)*p*-スルフィニルフェノール類の芳香族 **Pummerer** 型反応によって生じるキノンスルホニウム中間体に炭素求核種としてスチレン類を反応させることで、ベンゾフラン系ネオリグナン類の基本骨格の構築に成功した。
- (2)芳香族 **Pummerer** 型反応で得たベンゾフラン骨格の硫黄官能基を酸化して得られるスルホキシドに *n*-BuLi 又は PhLi を反応させると、リガンド交換反応がベンゾフラン側の炭素-硫黄結合の開裂を伴って進行することを見出し、生じるリチオ体に様々な炭素求電子体を反応させて C5 位へ種々の炭素鎖を導入できた。また、本手法を応用し、ベンゾフラン系ネオリグナン類の天然物であるリリフローール B とカドスレノンの全合成に成功し、ベンゾフラン系ネオリグナン類合成の従来法での問題点を解決できる非常に優れた方法を開発できた。
- (3)本手法を応用し、芳香族 **Pummerer** 型反応で生じるキノンスルホニウム中間体に環状ビニルエーテル類やビニルスルフィド類を反応させ、フロベンゾフラン骨格やシクロアルカン縮環ベンゾフラン骨格の構築にも成功した。また、ベンゾフラン骨格の硫黄官能基を酸化して得られるスルホキシドをリガンド交換反応に利用することで、C5 位へ炭素鎖を導入できた。
- (4)*o* 位にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を有するスルホキシド体を、トルエン溶媒中室温下で PhLi と反応させると、目的の結合の開裂を伴ったリガンド交換反応に続いてベンザインが効率良く発生することを見出し、これがメトキシフランとの **Diels-Alder** 反応を行い、ジヒドロキノン体やキノン体を構築することに成功した。

論文審査の結果の要旨

天然や創薬研究から見出された重要な生物活性を示す化合物には、多置換ベンゾフラン骨格を核構造とするものが数多く存在する。例えば、抗菌作用、殺虫作用、免疫抑制作用、抗ガン作用やインターロイキン 8 阻害作用を有する縮環ベンゾフラン類が多く存在する。これらの核構造である多置換ベンゾフラン骨格の 2、3 位に置換基を有するベンゾフラン骨格を構築する様々な合成ルートが開発されているが、著者らは他の位置に官能基を有する化合物群の核構造を一つの共通中間体から一挙に合成できる方法の開発が、数多くの誘導体の合成に非常に有用であると考えた。しかし、そのような合成法は報告されていない。今回、著者は *p*-スルフィニルフェノール類の芳香族 **Pummerer** 型反応を利用する多置換ベンゾフラン類の簡便合成法を開発を目的として、本研究に着手し、*p*-スルフィニルフェノール類の芳香族 **Pummerer** 型反応によって発生させたキノンスルホニウム中間体にスチレン類を反応させて、ベンゾフラン系ネオリグナン骨格を一挙に構築した。また、芳香族 **Pummerer** 型反応で生じる中間体に環状ビニルエーテル類やビニルスルフィドを反応させて、フロベンゾフラン骨格やシクロアルカン縮環ベンゾフラン骨格の構築に成功した。これらを酸化して得られるスルホキシドのリガンド交換反応を利用すると、C5 位へ炭素鎖を導入でき、本手法はベンゾフラン系ネオリグナン類の優れた合成法となった。さらに、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を *o* 位に有するスルホキシド体を、トルエン溶媒中、室温下で PhLi と反応させると、リガンド交換反応に続いて、ベンザインが効率良く発生することを見出した。これにメトキシフランと **Diels-Alder** 反応を起こさせ、ジヒドロキノン体やキノン体を構築することに成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。