

Title	芳香族 Pummerer 型反応を利用する多置換複素環化合物の新合成
Author(s)	川下, 理日人
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46554
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	かわしたのりひと 川下理白人
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 19770 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 7 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複素環化合物の新合成
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

Pummerer 転位反応は、脂肪族スルホキシドに酸無水物を作用させ、 α -アシロキンスルフィドを与える反応である。本反応は、生成物を加水分解することによるカルボニル化合物への官能基変換や、分子内および分子間炭素-炭素結合形成反応による多環式化合物の合成に応用され、有用な有機合成反応として広く用いられてきた。また、ビニルスルホキシドでも同様の反応を起こし、著者の研究室におけるシリルケテンアセタールを利用した反応のほか、ラクトン環形成反応にも利用され、天然物合成にも広く利用できる有用な合成反応として用いられている。

しかしながら、芳香族スルホキシドではこのような転位反応は報告がなかった。唯一、King や Jung らによるパラ位やオルト位にヒドロキシル基を有するフェニルスルホキシドで報告されているが、合成化学的には全くその有用性は認められていなかった。

最近、当研究室では、芳香族スルホキシドのパラ位に電子供与性のヒドロキシル基を有する四置換スルフィニルフェノールをトリフルオロ酢酸無水物と反応させると、芳香環上で Pummerer 型反応が進行し、キノン類が収率良く得られることを見出した。また、フェノール体の代わりに対応するフェニルエーテルを用い、スチレン類の共存下で反応を行うと、キノン体ではなくジヒドロキノンを選択的に生成することも見出した。本反応は、ベンゼン環上での硫黄官能基から酸素官能基への新規な変換法となり、これを利用して制癌抗生物質フレデリカマイシン A の不斉全合成を達成した。これらの反応では、キノンスルホニウム中間体が生じ、これにカウンターアニオンが 1,2-付加して進行することが予想されたが、エトキシビニルエステルを用いて本反応を行うことで、活性中間体であるキノンモノ *O,S* アセタールを初めて単離することに成功した。さらに、このキノンモノ *O,S* アセタールを重曹水と反応させるとキノン類が得られ、アリルシランと反応させるとジヒドロキノン類が得られることがわかり、本反応の反応機構も明らかにした。このように、当研究室では本法を有用な合成反応として確立し、この型の反応を芳香族 Pummerer 型反応と名付けた。

これらに続き、最近当研究室では、芳香族スルホキシド類に電子豊富なオレフィン類を共存させて芳香族 Pummerer 型反応を行うと、キノンスルホニウム中間体に対するオレフィン類の 1,4-付加が、カウンターイオンの 1,2-付加よりも優先して進行し、続く分子内閉環反応を経てベンゾフラン骨格を一挙に構築する反応も見出した。また、生成物に残るフェニルチオ基をスルフィニル基に酸化した後、硫黄-リチウム交換反応を経て、5 位へ種々の炭素鎖を導入することができ、これらを組み合わせてベンゾフランネオリグナン類の簡便合成法を開発した。本反応は、

非酸化条件下、電子豊富なフェノール環から電子不足なキノンスルホニウム中間体へと極性転換を行い、このキノンスルホニウム中間体に対してオレフィン類を位置選択的に求核付加させ、炭素-炭素結合を形成できることが特長である。

著者はこの特長を活かし、芳香族スルホキシドのパラ位にアミノ基やアルコキシ基等の電子供与性基を有するものでも同様の反応が進行すれば、種々の複素環化合物の骨格構築法ならびに位置選択的な構造修飾法を開発できると考え、検討を行い、以下の結果を得た。

(1)*p*-スルフィニルアニリンを基質として、電子豊富なオレフィン類やビニルスルフィド類との芳香族 Pummerer 型反応を検討した結果、*N*-*p*-トルエンスルホニル (Ts) 基や、*N*-2,4-ジニトロベンゼンスルホニル (DNs) 基を有する *p*-スルフィニルアニリンにおいて反応は良好に進行し、2,3-置換インドール類を合成することができた。次に、本生成物を酸化したスルホキシドの硫黄-リチウム交換反応を検討し、保護基および溶媒を適切に選択することで、この交換反応が高選択的に進行することがわかった。さらにこの反応中間体を炭素求電子体で処理し、5位置換インドールを収率良く得ることができた。以上の二つの反応を組み合わせることで、種々の 2,3,5-置換インドール類の合成法を開発した。

(2)フェニルエーテルおよび *N,N*-ジ置換アニリンでも同様の芳香族 Pummerer 型反応が進行することを見出した。この場合ジカチオン中間体が生じ、これに対して $C=S^+$ 基よりもより求電子性の強い $C=X^+$ 基での 1,4-付加が選択的に進行した生成物が得られた。また、ジヒドロベンゾフランやインドリンも同様の位置選択性で求核種を導入できた。

さらに、本知見を(1)で合成したインドール類にも適用すると、4位に求核付加反応が進行した化合物のみが得られ、6位で反応した位置異性体は全く生成しないことがわかった。本法は種々の 2,3-置換インドールと炭素求核体との組み合わせに適用でき、多置換インドールの位置選択的な合成法となった。

(3)環内にヘテロ原子を有する単環性 π 過剰複素芳香環であるチオフェンおよびフランに直結するスルホキシドの芳香族 Pummerer 型反応を行い、これら複素芳香環への求核的な炭素-炭素結合形成反応を開発した。本法はスルフィニル基の位置により反応位置が完全に制御された。また、硫黄-リチウム交換反応を経て、残った硫黄官能基を炭素置換基へイプソ置換することができた。

論文審査の結果の要旨

Pummerer 転位反応は、脂肪族スルホキシドに酸無水物を作用させて、 α -アシロキシスルフィドを得る有用な反応である。しかし、芳香族スルホキシドではこのような転位反応研究はほとんど無かった。川下君は芳香族スルホキシドのパラ位にアミノ基やアルコキシ基等の電子供与性基を有する系での Pummerer 型反応を検討し以下の成果を得た。

(1)*N*-*p*-トルエンスルホニル (Ts) 基や、*N*-2,4-ジニトロベンゼンスルホニル (DNs) 基を有する *p*-スルフィニルアニリンの系で、Pummerer 型反応が首尾良く進行し、2,3-置換インドール類を収率良く与えた。本反応に硫黄-リチウム交換反応を組み入れ、種々の 2,3,5-置換インドール類の一般合成法を確立した。

(2)フェニルエーテルおよび *N,N*-ジ置換アニリンでも同様の芳香族 Pummerer 型反応が進行することを見出した。また、ジヒドロベンゾフランやインドリンも同様の位置選択性で求核種導入が可能となった。

(3)チオフェンおよびフランに直結するスルホキシドに於いても、芳香族 Pummerer 型反応が進行し、ヘテロ環への求核的な炭素-炭素結合形成反応を開発した。

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。