

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590013  
 研究課題名 (和文) 芳香族化合物の酸化反応を用いる多環式骨格の構築法の開発  
 研究課題名 (英文) CONSTRUCTION OF POLYCYCLIC SYSTEMS USING OXIDATION OF AROMATIC COMPOUNDS

研究代表者

田村 修 (TAMURA OSAMU)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30257141

研究成果の概要 (和文)：酸化反応は有機反応の中で最も基本的なものの一つである。また、地表は酸素に覆われた酸化的な環境にあることから、酸化反応が生合成の鍵反応になっている天然物も少なくない。本研究では、4-メトキシナフトールや 4-メトキシナフチルアミンなどの芳香族化合物の酸素を用いる酸化的二量化、そしてそれに続く環化反応により、ジベンゾフランキノンやジベンゾカルバゾールなどの多環式化合物の構築法を開発することに成功した。

研究成果の概要 (英文)：Oxidation is one of the most fundamental organic reactions. Since the surface of the earth is covered with air including oxygen and keeps oxidative environment, many natural products occur via oxidation as the key biosynthetic reaction. In this project, it is found that oxidation of aromatic compounds such as 4-methoxynaphthols and 4-methoxynaphthylamines using molecular oxygen causes oxidative dimerization followed by cyclization to afford polycyclic compounds, dibenzofuranquinones and dibenzocarbazoles, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

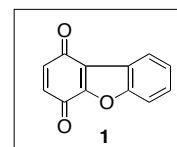
キーワード：合成化学、酸化反応

## 1. 研究開始当初の背景

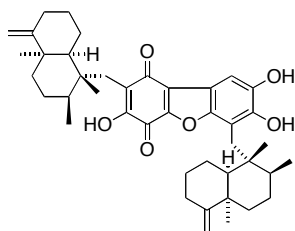
ジベンゾフランキノン骨格 **1** は popolohuanone E (**2**)、balsaminone A (**3**)、violet-quinone (**4**) などの天然物の中心的な骨格である。生物活性への興味から、ジベンゾフランキノン骨格の構築法はこれまでも

検討されてきた。従来の方法は、以下に分類される。1) ビキノン類の熱または光による環化反応、2)

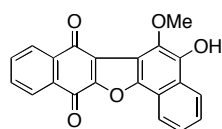
ヒドロキシビキノン類の塩基による環化反



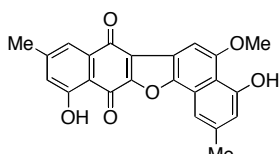
応、3)ジハロゲノキノン類とフェノール類との塩基存在下による環化反応、4) 銅触媒を用いる Ullmann 型閉環反応である。しかし、これらの反応は必ずしも効率が良くなかった。また、これまで半導体を用いる酸化反応は半導体を光触媒として用いるものが殆どであり、酸素酸化の触媒として用いた例は無かった。



Popolohuanone E (2)



Balsaminone A (3)



Violet-quinone (4)

## 2. 研究の目的

酸素を用いる酸化反応を用いて

- (1) ジベンゾフランキノン化合物を合成する
- (2) ジベンゾカルバゾール化合物を合成する

## 3. 研究の方法

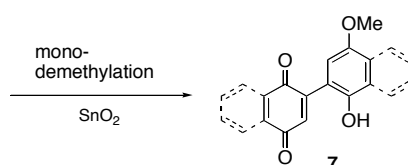
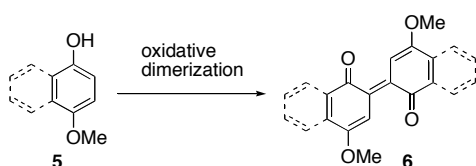
基質となる芳香族化合物をキノン酸化剤や触媒共存下、酸素と反応させ、環化体を合成する。

## 4. 研究成果

- (1) ジベンゾフランキノン化合物の合成

まず、基質となるキノン-アレノール類 **7** を合成した。4-メトキシアレノール類 **5** の酸化的二量化でジオン **6** とし、 $\text{SnO}_2$  を用いることにより **6** の選択的なモノ脱メチル化を行い、**7** を得た (Scheme 1)。

Scheme 1

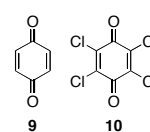


次に、**7a-e** の酸化的閉環反応を検討した (Table 1)。初めに **7a** の反応を、ベンゾキノン (**9**) を酸化剤として用いてトルエン中 100 °C で行ったところ、所望の環化体 **8a** が 76% の収率で得られるもののポリマー性の不溶物も生じた (entry 1)。酸素を飽和したトルエン中で同様な反応を行うと副生成物が減少して収率が向上した (entry 2)。そこで、他の反応も酸素を飽和したトルエン中で行うこととした。キノン-アレノール **7a** の環化反応をクロラニル (**10**) を用いて行うと反応時間は短縮されるが、副生成物が増加した。一方、基質 **7b-e** の反応には **10** を用いる方が効果的であった。特に、**7e** の反応で **8e** が高収率で

Table 1. Oxidative cyclization of quinone-arenoles **7a-e** leading to dibenzofuranquinones **8a-e**.<sup>a</sup>

entry	substrate	conditions and yield	product
1		<b>9</b> , 3 h, 76% <sup>b</sup>	
2		<b>9</b> , 3 h, 84%	
3		<b>10</b> , 2 h, 54%	
4		<b>9</b> , 2.5 days, 60%	
5		<b>10</b> , 2.5 days, 97%	
6		<b>9</b> , 4 days, 56%	
7		<b>10</b> , 5 days, 80%	
8		<b>9</b> , 20 h, 77%	
9		<b>10</b> , 20 h, 91%	
10		<b>9</b> , 5 days, 68%	
11		<b>10</b> , 4 days, 94%	

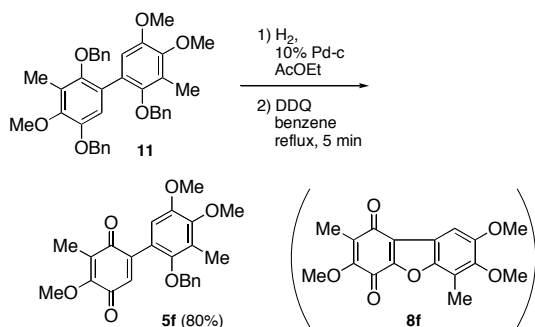
<sup>a</sup>Unless otherwise noted, all reactions were carried out by using substrate (1 mmol), benzoquinone (**9**) or chloranil (**10**) (1.1 equiv.) in  $\text{O}_2$ -saturated toluene at 100 °C in a sealed tube. <sup>b</sup>The reaction was conducted under an argon atmosphere.



得られたことは、本酸化的閉環反応が popolohuanone E (**2**) の合成に使用できることを示唆している (entry 11)。

本環化反応とは対照的に、化合物 **11** をデベンジル化し、次いで **10** よりも強力な酸化剤である DDQ で処理してもジベンゾフランキノン **8f** は全く得られず **5f** が生成するのみであると報告されている (Scheme 2, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9345-9347)。

Scheme 2



我々の場合も、**7e** を DDQ で処理すると、原料は消失するが **8e** は 34% の収率で得られるのみであり、多くの副生成物を伴う。これらのことは、基質 **7** の酸化され易さによって、適切な酸化剤を選択するべきことを意味している。そこで、基質 **7a-e** の酸化電位 ( $E^{\text{ox}}$ ) と酸化剤 **9** および **10** の還元電位 ( $E^{\text{red}}$ ) を測定した (Table 2)。その結果、ドナーとしての **7** とアクセプターとしての **9** や **10** との「相性」が見て取れた。すなわち、低い還元電位をもつ **9** (-0.59) は、**7a** (+0.85) に対して適切なアクセプターであり。一方、高い還元電位を有する **10** (-0.08) は +0.9V を超える酸化電位を有する **7b** に対する適切なアクセプターである。

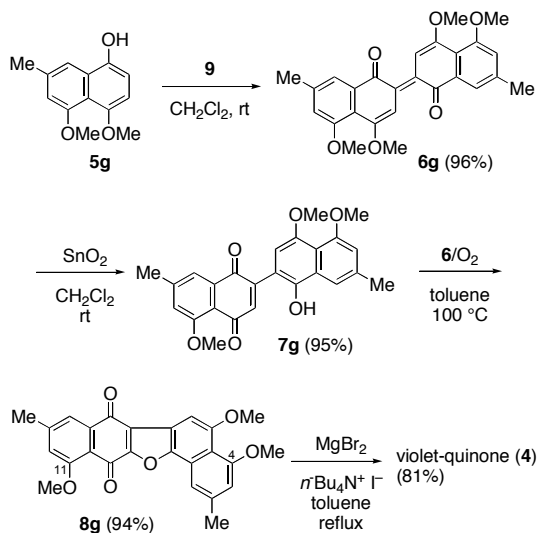
Table 2. Oxidation Potentials ( $E^{\text{ox}}$ ) of **7a-e** and Reduction Potentials ( $E^{\text{red}}$ ) of **9** and **10**.

<b>7</b> ( $E^{\text{ox}}$ , V)	<b>9</b> and <b>10</b> ( $E^{\text{red}}$ , V)
<b>7a</b> (+0.85)	<b>9</b> (-0.59)
<b>7b</b> (+0.93)	<b>10</b> (-0.08)
<b>7c</b> (+1.04)	
<b>7d</b> (+0.92)	
<b>7d</b> (+1.14)	

本酸化的閉環反応を用いて violet-quinone (**4**) の合成を行った (Scheme 3)。ベンゾキノ (**9**) を用いて 4-メトキシ-1-ナフトール **5g** の酸化的二量化反応を行い、**6g** を 96% の収率で得た。ジオン **6f** の 2 つのエノールエーテルのうち 1 つを脱メチル化して **7g** とした。さて、キノン-ナフトール **7g** の低い酸化電位を測定すると、低い電位 ( $E^{\text{ox}} = +0.82$ ) を持っていたので、その酸化的環化反応には、ベンゾキノ (**9**) を用いればよいことになる。キ

ノン-ナフトール **7g** を酸素存在下、**9** で処理すると酸化的閉環反応が進行して **8g** を高収率で与えた。最後に 4 位と 11 位の 2 つのメチル基を脱メチル化して violet-quinone (**4**) の合成に成功した。

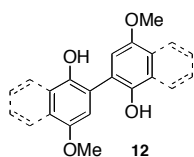
Scheme 3



本変換反応は、酸化的二量化反応 (**5**  $\rightarrow$  **6**)、脱モノメチル化反応 (**6**  $\rightarrow$  **7**)、そして、酸化的環化反応 (**7**  $\rightarrow$  **8**) の 3 段階から構成されている。従って、この変換反応をワンポットで行うことができれば、より有用な反応となる。そこで、そのような反応を検討した。その方法としては、半導体を触媒として用い酸素を酸化剤として用いるというものである。4-メトキシアレノール **5a-5d** の酸化反応を各種半導体 ( $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ) を用いて検討した結果を Table 3 に示した。4-メトキシナフトール (**5a**) を酸素存在下、 $\text{SnO}_2$  を触媒としてトルエン中、7 時間攪拌すると、酸化的二量化反応、脱モノメチル化反応、酸化的環化反応が一挙に進行し、環化体 **8a** が 62% の収率で得られた (entry 1)。4,8-ジメトキシナフトール (**5b**) は、 $\text{ZrO}_2$  を触媒として用いると 2 日間の加熱を必要とするものの **8b** が約 20% の収率で得られた (entry 2)。3,4-ジメトキシフェノール (**5c**) は  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  を触媒として用いると 3 日間を必要とするが、ジベンゾフランキノン **8c** を 21% の収率で与えた (entry 3)。これらの反応の主な副生成物は、酸化カップリングのみが進行して生じた二量体 **12** である。化合物 **5b** や **5c** の反応の収率は低い様に感じるが、3 段階の平均収率は約 60% である。非常に嵩高い置換基を有するメトキシフェノール **5d** も  $\text{ZrO}_2$  を触媒として用いるとジベンゾフランキノン **8** を 32% の収率で与えた (entry 4)。

Table 3. One pot reaction of arenols **5a-d** leading to dibenzofuranquinones **8a-d**.

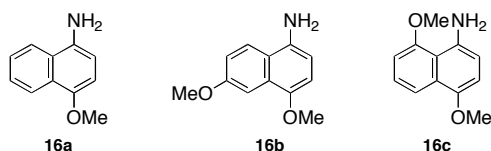
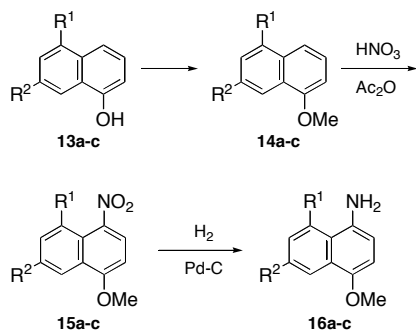
entry	substrate	conditions yield	product
1		SnO <sub>2</sub> , 7 h 62%	
2		ZrO <sub>2</sub> , 2 days 19%	
3		Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 3 days 21%	
4		ZrO <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 19 h, 32%	



## (2) ジベンゾカルバゾール類の合成

先の 4-メトキシアレンール類の酸化的二量化反応に続く酸化的環化反応を対応するナフチルアミン類で行えば、特長ある N-複素環の合成法となる。そこで、まず 4-メトキシナフチルアミン類の合成を行った (Scheme 4)。ナフトール **13a-c** をジメチル硫酸またはヨウ化メチルでメチル化して **14a-c** とした。化合

Scheme 4



物 **14a-c** のメトキシ基の 4 位をニトロ化して **15a-c** とした。化合物 **15a-c** のニトロ基を接触水素化で還元して基質となるナフチルアミン **16a-c** を得た。

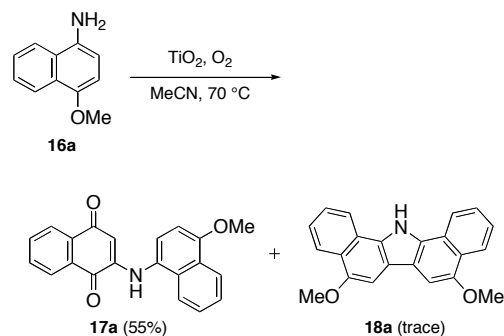
ナフチルアミン **16a-c** の酸化反応の前に、これらの酸化電位を測定した (Table 4)。その結果、何れも低い酸化電位を示し、特にアセトニトリル中では特に低い電位を示し、これらは一電子移動反応 (SET) を受け、カチオンラジカルになりやすいことが示唆された。

Table 4. Oxidative Potentials ( $E^{ox}$ ) of **16a-c**.

Naphthylamine	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeCN
<b>16a</b>	+0.49 V	+0.37 V
<b>16b</b>	+0.50 V	not measured
<b>16c</b>	+0.33 V	+0.23 V

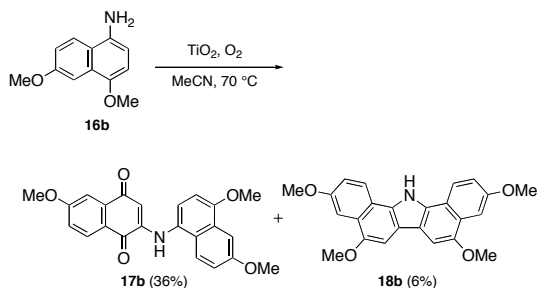
初めに **16a** の酸化反応から検討した (Scheme 5)。各種半導体 (ZrO<sub>2</sub>, Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, TiO<sub>2</sub>, SnO<sub>2</sub>) 存在下、各種溶媒 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, MeNO<sub>2</sub>, DMF, dioxane, benzene, toluene) を用いて酸素酸化を検討した。原料 **16a** が最も反応した条件はアセトニトリル中、TiO<sub>2</sub> を触媒に用いて加熱した場合であり、酸化二量体 **17a** を 55% の収率で、ジベンゾカルバゾール **18a** を痕跡量与えた。

Scheme 5



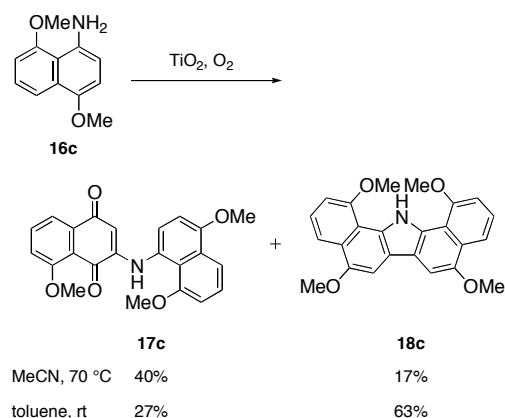
基質 **16b** の反応も **16a** の反応とよく似ており、酸素雰囲気下、アセトニトリル中、TiO<sub>2</sub> を触媒に用いて加熱すると、酸化二量体 **17b** を 36% の収率で、ジベンゾカルバゾール **18b** を 6% の収率で与えた (Scheme 6)。

Scheme 6



上記、2つの反応に対して **16c** の反応は顕著な溶媒効果を示した (Scheme 7)。すなわち、アセトニトリル中の反応では、酸化二量体 **17c** が主生成物となるのに対し、トルエン中室温の反応ではジベンゾカルバゾール **18c** が主生成体となった。おそらく、**16c** から生成するラジカルカチオンの寿命がトルエン中の方が長い、ラジカル炭素-炭素結合形成反応を起こすのであろうと考えている。アセトニトリル中ではカチオンが安定化されるため、イオン反応が優先するのであろう。

Scheme 7



以上のように、4-メトキシアレノール類や4-メトキシナフチルアミン類等の酸化反応を用いて多環式骨格の構築法を開発することができた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Tetsuya Takeya, Yosuke Takahashi, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, Oxidative Dimerization of 4-Methoxynaphthylamines in the Presence of Semiconductors, *Heterocycles*, 80 巻, 2010 年, 1479-1488. 査読有り
2. Tetsuya Takeya, Hiromu Kondo,

Kazuho Tomita, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, One-pot Synthesis of Dibenzofuran-1,4-diones, *Heterocycles*, 74 巻, 2007 年, 961-968. 査読有り

3. Tetsuya Takeya, Hiromu Kondo, Tsuyoshi Otsuka, Kazuho Tomita, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, A Novel Construction of Dibenzofuran-1,4-diones by Oxidative Cyclization of Quinone-arenoles, *Organic Letters*, 9 巻, 2007 年, 2807-2810. 査読有り

[学会発表] (計4件)

1. 富田一帆, 竹谷哲也, 森田延嘉, 岡本 巖, 田村 修: Popolohuanone E の合成研究: 日本薬学会 第 128 年会, 2008 年 3 月 26-28 日, 横浜
2. 竹谷哲也, 近藤博武, 大塚剛志, 岡本 巖, 田村 修: 新規ジベンゾフランキノン骨格の構築法の開発とその応用: 第 26 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2007 年 11 月 28-30 日, 相模原
3. 竹谷哲也, 近藤博武, 大塚剛志, 富田一帆, 岡本 巖, 田村 修: 酸化的閉環反応を用いるジベンゾフランキノン骨格の構築法の開発: 第 37 回複素環化学討論会, 2007 年 10 月 17-19 日, 長野
4. 竹谷哲也, 近藤博武, 富田一帆, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修: ポロフロアノン E の合成研究: モデル化合物の合成, 日本薬学会 第 127 年会, 2007 年 3 月 28-30 日, 富山

[その他]

ホームページ等

<http://www.shoyaku.ac.jp/labosite/yakka/index.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 修 (TAMURA OSAMU)  
 昭和薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号: 30257141

(2) 研究分担者

岡本 巖 (OKAMOTO IWAO)  
 昭和薬科大学・薬学部・准教授  
 研究者番号: 80307074

森田 延嘉 (MORITA NOBUYOSHI)  
昭和薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号：00433847