

氏名	西岡弘美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第3984号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	Salicylaldehyde 類と Wittig 試薬を用いた coumarin 環合成における置換基の影響に関する研究
論文審査委員	教授 原山 尚 教授 廣田 喬 教授 佐々木健二

#### 学位論文内容の要旨

高等植物界に広く存在するクマリン類は、特にセリ科、ミカン科、キク科等の植物中に多く含有され、現在までに約 1000 種に及ぶクマリン類が単離、構造決定されており、その誘導体は、重要な生理活性を示すことが明らかにされている。

一方、クマリン類の基本骨格である 3、4 位無置換クマリン（単純クマリン）の合成法は現在までに数多く報告されているが、いずれにおいてもいくつかの欠点があり、その後も改良法が報告されてはいるが、単純クマリンの合成法としては一般性に欠けるものである。

さらに単純クマリン類の合成に関しては、すでに無溶媒中サリチルアルデヒドと Wittig 試薬を加熱することによりクマリンを合成する方法を報告されているが、この方法は反応条件も過酷であり、その一般性の検討についても不十分である。

今回、著者はこのクマリン類の合成法に改良を加え、より簡便でかつ一般的な合成法を開発する事を目的とするとともに、電子吸引性基及び電子供与性基、あるいはそれらの置換基を複数有するサリチルアルデヒド類と Wittig 試薬 ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ) との反応を試みることにした。またこれらの結果を総合的に検討することにより、Wittig 反応を用いるクマリン環形成の際のメカニズムについて検討を加え、いくつかの知見を得た。

まず、電子供与性及び吸引性基をそれぞれ様々な位置に有するサリチルアルデヒドを合成し、それらの置換基がクマリン環形成反応に与える影響を調べ、サリチルアルデヒド類の 4 位の電子供与性基は電子的効果により環形成に有利に働き、3 位の置換基は立体的効果により不利に働くということを明らかにした。

その合成上いくつかのサリチルアルデヒド類は、ベンゾフラン環を経由し、これを酸化的開裂することで合成したが、これまでこの酸化的開裂方法に改良を加え、オゾン酸化を用いることで収率よくサリチルアルデヒド類を合成することが出来た。

また酸素官能基を複数有するサリチルアルデヒド類の合成には、途中で二酸化セレン-過酸化水素による Baeyer-Villiger 反応を用いた。この反応にも検討を加え、酸素官能基の位置が Baeyer-Villiger 反応に電子的な影響を与えることも明らかにした。

そしてニトロクマリン合成において興味深い数種の副生成物から、新規なオキサゾール環形成の反応を見出した。この反応のメカニズムを解明するためいくつかの検討を加え、これらの結果よりこの新規な反応のメカニズムについて有力な知見を得ることが出来た。

## 論文審査結果の要旨

高等植物界に広く存在するクマリン類は、特にセリ科、ミカン科、キク科等の植物中に多く含有され、現在までに約 1000 種に及ぶクマリン類が単離、構造決定されており、その誘導体は、重要な生理活性を示すことが明らかにされている。クマリン類の基本骨格である 3、4 位無置換クマリン（単純クマリン）の合成法は現在までに数多く報告されているが、いずれにおいてもいくつかの欠点があり、その後も改良法が報告されてはいるが、単純クマリンの合成法としては一般性に欠けるものである。今回、著者は単純クマリン類の、より簡便でかつ一般的な合成法を開発する事を目的とし、研究に着手し、以下の知見を得た。

1) ジエチルアニリン還流下、電子吸引性基及び電子供与性基、あるいはそれらの置換基を複数有するサリチルアルデヒド類と Wittig 試薬 ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ) を反応させると、3 位に置換基を有する場合をのぞき、高収率で目的のクマリンを得た。更に、サリチルアルデヒド上の電子供与性及び吸引性置換基がクマリン環形成反応に与える影響について検討を加え、サリチルアルデヒド類の 4 位の電子供与性基は電子的効果により環形成に有利に働き、3 位の置換基は立体的効果により不利に働くということを明らかにした。

2) 合成原料の種類のサリチルアルデヒド類は、ベンゾフラン環を経由する従来の酸化的開裂方法に改良を加え、オゾン酸化を用いることで簡便に合成する方法を確立した。

3) 酸素官能基を複数有するサリチルアルデヒド類の合成には、二酸化セレン-過酸化水素による Baeyer-Villiger 反応を用いた。酸素官能基の位置が Baeyer-Villiger 反応に電子的な影響を与えることを明らかにした。

4) ニトロクマリン合成の副生成物から、オルトニトロフェノール類とアミン類から、新規なベンゾオキサゾール環形成の反応を見出した。この反応のメカニズムを解明するためいくつかの検討を加え、これらの結果よりこの新規な反応のメカニズムを提唱した。

以上本研究の成果は関連領域の進展ために多くの示唆に富む新規な知見を含んでおり、複素環合成化学の発展に寄与するところ大である。よって本論文は博士の学位論文として価値あるものと認定する。