t-ブチルフェノール類の位置選択的酸素酸化 とその合成化学的应用

西 長 明*

Regioselective Oxygenation of *tert*-Butylated Phenols and Its Synthetic Applications

Akira NISHINAGA*

In the oxygenation of 4-alkyl-2,6-di-*tert*-butylphenols catalyzed with *t*-BuOK in aprotic solvents such as DMF, DMSO, and HMPT, O₂ is incorporated into the para position of the phenols exclusively to give the corresponding epoxy-*p*-quinols produced by an intramolecular decomposition of *p*-peroxide anion intermediates. 4-Aryl-2,6-di-*tert*-butylphenols are not susceptible to the oxygenation under these conditions. In the *t*-BuOK-catalyzed oxygenation of 2,4,6-tri-*tert*-butylphenols and 4-aryl-2,6-di-*tert*-butylphenols in *t*-BuOH, on the other hand, O₂ is incorporated into the *o*-position of these phenols exclusively to give epoxy-*o*-quinols. With a large excess of *t*-BuOK in DMF the methyl group of *p*-cresols is selectively oxygenated to give the corresponding 4-hydroxybenzaldehydes. When 4-alkyl-2,6-di-*tert*-butylphenols are oxygenated in HNet₂ containing NaNH₂, the corresponding *p*-quinols are obtained in nearly quantitative yield. The *p*-quinols are converted quantitatively to hydroquinones with migration of the 4-alkyl group to the adjacent carbon on the ring. The base-catalyzed reaction of acetates of the *p*-quinols results in the selective formation of *m*-hydroxyphenylacetic acids. It has been newly found that the generation of carbanion adjacent to the carbonyl group in esters of hydroperoxides selectively formed from the *t*-butylated phenols extremely weakens the peroxy bond to give unique products even at -70 °C. Epoxy-*o*-quinols are quantitatively converted to the corresponding cyclopentadienones by base catalysis at an elevated temperature. Cyclopentenones are also obtained in good yield from epoxyquinols. A non-radical mechanism for the incorporation of O₂ into the phenolates is argued on the basis of the regioselectivity in the oxygenation and of results obtained in the reaction of phenoxy radicals with O₂⁻.

1. はじめに

フェノール性化合物は天然界に広く存在し、中には生理活性を有するものも多い。また多くの化学製品や食品などの抗酸化剤としても用いられ、その人生における役割やそれによってもたらされる問題は寡としない。最近、抗酸化剤としてのある種のフェノール類の発がん性について論議されている。一方、生命現象において酸素

分子の果す役割が直接ないし間接的に重要であることは言うまでもなく、過去二世紀にわたって科学者達の研究の対象になっている。フェノール性化合物と酸素との相互作用は生体内においてはこれらの代謝と直接関係しているし、合成化学の見地からも重要なプロセスの一つとして古くから研究されている。しかし、一般的にはフェノール性化合物の酸素酸化は電子移動と酸素の導入が併行して起こるために複雑な生成物を与えることが多い。もし高い選択性を有するフェノール類の酸素酸化反応が見出されれば、酸素酸化の特徴、機構等に言及できる可能性があり、生体内酸素酸化反応機構を理解する上に基礎的知見を提供するのみならず新しい合成手法の開拓にもつながる可能性がある。このような見地から筆者らは

* 京都大学工学部合成化学教室()

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University()

フェノール類の選択的酸素酸化反応とその生成物の化学的挙動を研究してきた。

フェノール類は一般に塩基存在下で酸素酸化を受け易くなるが、これはプロトン解離で生ずるフェノレートの酸化電位が低下することによる。この酸化電位はフェノール環の置換基に大きく依存し、電子供与基は電位を低下させるために酸素酸化は非常に容易となる。フェノールの *o*-位に *t*-ブチル基を導入するとその立体障害のためにフェノレートの酸素酸化の際に生成物が複雑化する要因となる酸化カップリングが抑えられ、酸素導入反応のみが起こって生成物が単純になることが期待できる。従来、*t*-ブチルフェノール類の塩基触媒酸素酸化の研究はある程度なされてはいるが、反応の選択性、反応機構等について系統的知見に乏しかった。

筆者らは *t*-ブチル基を導入したフェノール類を *t*-BuOK 触媒酸素酸化すると溶媒に依存した高い位置選択性を有する二原子酸素添加反応の起こることを見出し、生成したヒドロペルオキシドを用いて種々の新しい合成反応を開発した。さらに、この高い選択性の現われる機構とフェノール類の塩基触媒酸素酸化の機構について若干の知見を得てきたので、ここに従来の経過をまとめて紹介したい。

2. *t*-ブチルフェノール類の位置選択的酸素化反応

2.1. *p*-位 選択的酸素導入反応 *p*-アルキルフェノール類 **1** をアルコール性溶媒(第三級アルコールを除く)や非プロトン性溶媒(DMF, DMSO, HMPT 等)中強塩基の存在下、室温以下、常圧で酸素を通じて酸化すると O_2 が **1** の *p*-位に導入される。例えばアルコール性 KOH 溶液に **1** を溶かして $0^\circ C$ で O_2 を通じるとほぼ定量的にヒドロペルオキシド **2** が生成し、反応混合物より結晶として単離できる。

一方、**1** を *t*-BuOK を含む DMF, DMSO, ないし HMPT に溶かして室温付近で常圧 O_2 を通じると、エポキシ-*p*-キノール類 **3** を高収率で与える¹⁾。**3** を EtOH 中 Zn/HCl で還元するとそれぞれ対応する **1** を生成し、DMF 中 *t*-BuOK の存在下 *t*-BuOOH で酸化するとジエポキシ体 **4** を定量的に与えることから **3** の構造は確定された。**3** の生成は溶媒、塩基の量、および置換基 R の種類に依存す

る。*t*-BuOK の量が **1** に対して等モル未満の場合は **3**, **4**, および *p*-キノール **5** の混合物を与える。HMPT 中で *t*-BuOK を **1** に対して等モル以上使用するとき、置換基の種類に関係なく **3** を定量的に与えるが DMF 中では置換基の種類に依存する。たとえば *t*-BuOK が大過剰に存在すると **1a** の場合は **3a** を定量的に与えるのに対し、**1b** ~ **1d** では置換基 R の酸化が増大する。**1d** の場合、*t*-BuOK / **1** の比を 10 以上にすると DMF 中で芳香環の酸化は全く抑えられ R = Me のみが酸化されて定量的に **1** (R = CHO) を与える(後述)。

3a の生成は **1a** に対して一次 ($k = 9.9 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ($36^\circ C$), $8.9 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ($0^\circ C$)) で進行し、**3a** の生成速度と **1a** の消失速度は等しく、**1a** に対して等モル量の O_2 が吸収される。反応過程で検出できるものは **1a** と **3a** のみである。一方、**2a** を *t*-BuOK の DMF 溶液に溶かすと大部分(約 90%)は直ちに O_2 を放って **1a** に戻り、残り部分はほとんど **3a** になる。従って **1** から **3** の生成する反応は次式に示すように中間にペルオキシアニオン **2'** を経由し、 O_2

が取り込まれる最初の段階は可逆であって2'から3の生成する段階が最初の段階より速く進行すると考えることができる。2'→3の反応は後述するように分子内反応であると考えられるので、DMF等の非プロトン性溶媒中では対カチオン K^+ の溶媒和のために2'が遊離に存在しペルオキシアニオンの求核性が增大するため、容易に分子内 Michael 付加して不安定なジオキセタン中間体を生じ、これが非対称的に分解して3を与えることと解することができる。アルコール中では K^+ が溶媒和されると同時に2'も水素結合により溶媒和を受けるために安定化し2が選択的に得られることになる。

なお、使用した *t*-BuOK の量が少ないとき ($[1] > [t\text{-BuOK}]$), 4, 5 の生成する反応は次のように理解できる。すなわちこの系では未解離状態の1が存在するので次式のように3が生成し、これに2'が分子間 Michel 付加して4, 5を生成するのであろう。

このような *p*-位選択的酵素酸化反応は2,4-ジ-*t*-ブチルフェノール類6についても同様にみられ、*t*-BuOK/DMF系において7, 8, 9が得られている^{1, 2)}。

2'型のペルオキシアニオン中間体の分子内分解方向は一定していないが、 $R=\text{Ph}$, OMe ³⁾ の場合は8のみが得られる。類似系12のX-線結晶解析がなされていて⁴⁾ エポキシ環と水酸基は *cis* 位にあることが示されているので、同様の酵素酸化で得られる3においてもエポキシ環と水酸基は *cis* 位にあると考えてよい。この立体関係は2'→3の反応中間体にジオキセタンを考えることによりよく理解される。

コバルト-シッフ塩基錯体 $[\text{Co}(\text{salpr})]$ を用いて1を CH_2Cl_2 ないし THF 中室温以下で酵素酸化しても O_2 は *p*-位を優先的に攻撃してペルオキシ錯体10をほぼ定量的に生成する^{5, 6)}。この場合ペルオキシアニオンは Co^{III} に配位して安定化されるために3型生成物を与えない。10を酸で処理すると定量的に2を与える。

2.2. *o*-位選択的酵素導入反応 1aを *t*-BuOK存在下40℃付近で酵素酸化する(O_2 を通じる)と同味深いことにエポキシ-*o*-キノール11が91%収率で単離された⁷⁾。11は元素分析値およびスペクトルデータより3aの異性体であること、EtOH中 Zn/HCl 還元すると1aを与えること等からその構造式が確定された。2,4,6-Tri-*t*-butylaniline の *t*-BuOK 触媒酵素酸化反応で得られる類似生成物12のX-線結晶解析でエポキシ環と水酸基は *cis* 位にあ

ることが示されている⁴⁾ので、11もまた同じ立体関係を保持しているはずである。11はDMF-*t*-BuOK系(1aより3aが生成する)中で安定であり、3aは*t*-BuOH-*t*-BuOK系(1aより11が生成する)中で安定で相互変換は起こらない。従ってこれらの1つが他の中間体となることはない。1aの*t*-BuOH-*t*-BuOK系中での酵素酸化を0℃付近で行なうとヒドロペルオキシド13が約75%収率で単離された^{8, 2)}。この13を*t*-BuOH中*t*-BuOKと40℃付

Table 1 Effect of Reaction Temperature on Product Distribution in the Oxygenation of 1a in *t*-BuOH Containing *t*-BuOK^{a)}.

Reaction Temperature (°C)	[<i>t</i> -BuOK]/[1a]	Reaction Time (min)	Conversion (%)	Product (%)		
				2a	13	11
0	5	30	68	86	14	—
10	5	20	85	69	31	—
20	5	15	97	53	47	—
30	5	10	98	27	65	8
40	5	10	98	3	59	39

a) Solvent; *t*-BuOH-Hexane (1:1).

近で処理すると定量的に 11 を与えることより 13 のアニオン種 13' が 11 の中間体になっていると考えられる。13→11 の反応は一次反応 ($k=1.11 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, 40°C) として進行する⁹⁾ので分子内反応であることは明らかである。さらに 13 の生成する反応経路を詳細に調べると、13 は反応条件下でまず生成した 2a が *t*-BuOH-*t*-BuOK 系で定量的に 13 に転位することが明らかとなった。すなわち 1a の *t*-BuOH-*t*-BuOK 中の酸素酸化生成物は反応温度に依存し、低温では主として 2a が生成し、温度上昇に伴って 2a が減少して 13 および 11 の量が増大する(表 1)⁹⁾。また、一定温度における 1a の酸素酸化を経時的に追跡すると 1a の消失と同時にほぼ同じ速度で 2a が生成し、やがて 2a の消失に伴って 13 が生成してくる(図 1)⁹⁾。これらの結果は 1a より 13 の生成する反応が 2a を経由することを示している。この 2a→13 の反応は一分子反応 ($k=3.14 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, 30°C) で進行するので分子内転位

反応である。従って 1a→11 の反応は次式のように進行するものと結論される⁹⁾。この式のジオキセタン中間体は確認されていないが、11 が 13 より分子内反応で進行すること、11 の立体構造に関する知見(結晶構造と 11 および 3a の間で相互変換のないこと)等より、このジオキセタン中間体の分子内分解を考慮するのは合理的であろう。

一方、ヒドロペルオキシド 13 を EtOK を含む EtOH に室温で溶かすと 2a を生成し、その逆も進行して 2a と 13 のほぼ 1:1 の混合物を与える^{8,9)}のでこの系では 2a と 13 は平衡にあることがわかる。*t*-BuOK-*t*-BuOH 系では 13 は 2a を与えず 2a→13 の反応のみが進行するので 2a⇌13 の平衡が一方的に 13 の方へずれることを示しているの

Fig. 1 Oxygenation of 1a in *t*-BuOH-Hexane (1:1) Containing *t*-BuOK at 20°C⁹⁾.

であるが、この原因はおそらくペルオキシアニンの対カチオンとの会合状態が平衡を支配するためであると考えられる。EtOH 中では K^+ が溶媒和されるために **2a'**、**13'** は遊離状に存在するが、溶媒の水素結合による溶媒和で安定化され 1:1 の平衡混合物となる。これに対して *t*-BuOH 中では K^+ は **2a'**、**13'** と会合状態にあると考えられるが、この会合状態は **13'** の方が熱力学的に安定であるために平衡が一方向的に **13'** に片寄るのであろう。**2a'**→**13'** の転位機構は判然としないところがあるが、一応次式に示すような遷移状態 **14** を考えている。

4-アリール-2,6-ジ-*t*-ブチルフェノール **15** は MeOH, EtOH, DMF, DMSO, および HMPA 中強塩基存在下の酸素酸化に対して不感であるが、*t*-BuOH-*t*-BuOK 系中では室温付近で容易に O_2 を取り込みエポキシ-*o*-キノール **16** をほぼ定量的に与える¹⁰⁾。**16** の生成しやすさは置基 R にほとんど影響されない。**15** (R=4-OMe) を *t*-

R=4-OMe, 3-OMe, 2-OMe, 4-Me, 3-Me, 2-Me, H, 4-Cl, 4-NO₂, methyl

BuOK の *t*-BuOH-石油エーテル(1:1)混合溶液に溶かして -20℃ で酸素酸化するとヒドロペルオキシド **17** が 70% 以上の収率で単離され、これを *t*-BuOH-*t*-BuOK と室温で処理すると **16** (R=4-OMe) が定量的に得られる¹⁰⁾ ので次式に示すように反応は進行していると考えられる。**15** を CH₂Cl₂ 中 Co(salpr) を用いて酸素酸化し、得られ

るペルオキシ錯体の CH₂Cl₂ 溶液をシリカゲル層を通して好収率で **17** 型のヒドロペルオキシドが得られる¹¹⁾。

15 より 2 型のヒドロペルオキシドが全く生成しないこと、および **1a** を THF 中 *t*-BuOK 存在下酸素酸化すると温度の如何を問わず **11** のみが得られることより、 O_2 が置換基、溶媒の種類に依存して **1**, **15** の *o*-位を直接攻撃して **13** 型の *o*-ヒドロペルオキシドを与える機構も考え得る。

2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール (**6**, R=H) を *t*-BuOH-*t*-BuOK 系で酸素酸化するとエポキシ-*o*-キノール (**18**) と共にフェノール環の酸化開裂生成物 **19** および **20** を与える⁷⁾。**19** および **20** は 3,5-ジ-*tert*-*o*-ベンジキノンを *t*-

BuOH-*t*-BuOK 系で酸素酸化したときに得られる生成物である¹²⁾ ので、**6** (R=H) の *o*-位が酸化されて生ずる *o*-ベンジキノン体が中間体となることは間違いないと思われる。

このような酸素酸化の *o*-位選択性は *t*-BuOH 以外の第三級アルコール中でもみられるが **1** の R の大きさに依存しており、R の大きさが小さくなると *o*-位選択性は失われて、たとえば **1d** の場合には *t*-BuOH-*t*-BuOK 系で **2d** のみが得られる。

エポキシキノール類のエポキシ環の反応性はその位置および置換基に強く影響される。酸によるエポキシ環の開裂のしやすさは $3 < 11 < 16$ の順になっている。たとえば、**3** は酢酸中 H_2SO_4 と室温で処理しても原料が回収されるだけであるが **11** はこの条件でエポキシ環は開裂してトリヒドロキシ体 **21** を与える。酢酸のみでは反応は起こらない。一方、**16** は酢酸のみでも容易にエポキシ環を開裂し、**16a** よりアセテート **22** をほぼ定量的に与える。無水酢酸中 **11** を硫酸と室温以下で処理すると異常生成物とも言える環状硫酸エステル **23** を定量的に生成するが **3a** を同様

に処理すると第一次生成物はキノールアセテート **24** である¹³⁾。**16** のエポキシ環は強塩基によっても開裂するが、その反応性がシクロペンタジエノン誘導体の合成反応の引き金になっている(後述)。

2.3. *p*-クレゾール類のメチル基選択的酸素酸化

既述のようにフェノール類の塩基触媒酸素酸化は一般にフェノール環の酸化が優先するので、フェノール環の酸化を伴わないで側鎖だけを選択的に酸化することは至難のことである。ところが、**1d** の DMF-*t*-BuOK 系での酸素酸化生成物が *t*-BuOK の量に依存して変わり、*t*-BuOK を **1d** に対して大過剰に用いるとフェノール環の酸化が全く抑えられてメチル基のみが選択的に酸化され、対応する 3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(**1**;

$\text{R}=\text{CHO}$)が生成することが見出された¹⁴⁾。この側鎖選択的酸化はアミド基を有する溶媒中で特徴的に起こり、たとえば10倍モル量の *t*-BuOK を用いたときに *N,N*-ジメチルホルムアミドでアルデヒド(**1**, $\text{R}=\text{CHO}$)が90%, *N,N*-ジメチルアセトアミド中で83%得られる。これに対し、HMPT 中では6%, DMSO 中では10%それぞれ **1** ($\text{R}=\text{CHO}$)が得られ主生成物は **3d** である。*t*-BuOH 中ではほとんどアルデヒドを生成しない。

この側鎖選択的酸化は他の *p*-クレゾールにも適用されるが表2に示すように反応率が低い。この側鎖酸化は

Table 2 Selective Oxidation of Methyl Group in *p*-Cresols.

R_1	R_2	Reaction Time (%)	Conversion (%)	Yield of Aldehyde (%)
Me	Me	48	60	70
Me	H	48	20	93
MeO	H	48	55	43
H	H	48	15	90
Br	Br	48	10	92

$[\textit{t}\text{-BuOK}]/\textbf{1d}$	3d (%)	4d (%)	5d (%)	1 ($\text{R}=\text{CHO}$)
2	22	22	30	4
4.5	9	9	9	58
10	—	—	—	90

フェノール環に電子供与基があると反応が促進される。

この側鎖酸化の機構は未だ明らかとはなっていないが *t*-BuOK の量を増大させると側鎖酸化が増大することから次示すようにジアニオン生成による側鎖カルバニオンの直接酸化であろうと考えている。2d を過剰の *t*-BuOK と処理すると 1d と 3d とを与えてアルデヒドを生

成しないのでアルデヒドの生成が 2d を経由する可能性は小さい。o-Me 基が酸化をうけないのは o-メチルカルバニオンがフェノキシアニオンとの電子的空間反撥のため不安定化されるためと考えたと理解しやすい。

3. フェノール類塩基触媒酸素酸化の機構

フェノール類の塩基触媒酸素酸化で 2 ないし 13 型のヒドロペルオキシドの生成する反応はフェノレートアニオン 1' の共鳴構造で生ずる芳香環上のカルバニオンの O₂ 取り込みを外ならない。このカルバニオンの O₂ によるヒドロペルオキシ化反応に対して次の 3 つの可能な機構が考えられる。

(i) の機構は言うまでもなく連鎖自動酸化機構であるが, 15 を EtOH-KOH 中で酸素酸化すると対応するフェノキシラジカル 25 の生成がみられるのにもかかわらず反応は同一条件下での 1a の反応や 15 の *t*-BuOH-*t*-BuOK 中の酸素酸化(定量的に o-位に O₂ が入る)反応に比して極端に遅く, 反応生成物も複雑となる。*t*-BuOH-*t*-BuOK 中での酸素酸化反応速度は 1a と 15 とで大差なく反応生成物も単一であることを考えると(i)の機構は除外できる。

(iii) の機構はスピン保存則に反するものとして従来忌避されてきたものであり, 結局(ii)の機構に示すようにフェノレートイオンより O₂ への電子移動を伴うカゴ内のフェノキシラジカルと O₂⁻ とのカップリングとするのが受け入れられ易く, 炭素アニオンやフェノレートの O₂ 酸化にこの(ii)の機構が論じられている^{15, 16)}。そこで, この機構をチェックする意味で 25(R=*t*-Bu, 4-MeOPh) を別途に合成して O₂⁻ との反応を検討したところ, 1' に O₂ が取り込まれる種々の条件で 25 と O₂⁻ とのカップリングは全く起こらず生成物は 1a ないし 15(R=4-OMe) およびペルオキシド 26 のみであった¹⁷⁾。結果を表 3 に示す。

26 (R=*t*-Bu, 4-MeOPh)

27 (R=*t*-Bu, 4-MeOPh)

26 は少量の 27 を含んでいるが, いずれにしても 25 と O₂ とのカップリング生成物であるから表 3 の結果は O₂⁻ より 25 への電子移動のみが起こっていることを示している。

Table 3 Reaction of Phenoxy Radicals **25** with O_2 ^{a)}.

25	Solvent	Reaction Temperature (°C)	Reaction Time ^{b)} (min)	Product Ratio	
				1 or 15	26+27
R = <i>t</i> -Bu	C ₆ H ₆	20	3	44	56
	<i>t</i> -BuOH	20	0.4	69	31
	NMP ^{c)}	20	0.5	54	46
	NMP	-20	15	56	44
	HNEt ₂ ^{d)}	20	0.4	10	30
R = 4-MeOPh	C ₆ H ₆	20	2	77	23
	<i>t</i> -BuOH	20	0.5	94	6
	NMP	20	2	96	4
	NMP	-20	10	95	5

a) A solution of **25** (0.5mmol) in benzene solution (2.5 ml) was added to a suspension of KO₂ (1 mmol) in an appropriate solvent (20 ml) containing dicyclohexyl-18-crown-6 (1 mmol) under nitrogen.

b) Time required for the disappearance of color of **25**.

c) NMP = N-Methyl-2-pyrrolidone, in which the base-catalyzed oxygenation of **1a** gives **3a**.

d) In HNEt₂ with NaNH₂, the oxygenation of **1a** gives exclusively the corresponding *p*-quinol.

25 と O₂ とのカップリングで **26** の生成する速度は **26** の置換基 R に著しく依存し R = *t*-Bu ≫ 4-MeOPh となっている。従って、**25** (R = 4-MeOPh) の場合は **15** (R = 4-MeOPh) がほぼ定量的に生成することになる。これらの結果は (ii) の機構が妥当でないことを示すものであろう。結局、従来忌避されてきた (iii) の機構、すなわちフェノレートアニオン(カルバニオン)と O₂ との電子移動を伴わ

ない直接的反応の可能性が残されることになる。カルバニオンの酸素酸化でヒドロペルオキシドの生成する反応が対応する炭素ラジカルを経由しないと考えられる実験例が **28** の塩基触媒酸素酸化について報告されている¹⁸⁾。

4. フェノール酸素酸化の合成化学的应用

4.1. *p*-キノール類の簡易合成法とその反応 ヒドロペルオキシド **2** を I⁻ または Me₂S 等で還元すると定量的に対応する *p*-キノール **5** を与えるが、フェノール **1** を HNEt₂ 中 NaNH₂ の存在下室温で酸素酸化する (O₂ を通じる) と直接 **5** を好収率で与えることが見出された (表 4)¹⁹⁾。塩基を *t*-BuOK に変えても、また溶媒を NEt₃ または Me₂S にしても選択性よく **5** を生成するが反応率が低下する。ヒドロペルオキシド **2** を HNEt₂ 中 NaNH₂ と

Table 4 Formation of *p*-Quinols **5** by Oxygenation of **1**

1	solvent	Base	Base/1 (mol/mol)	Reaction Time (h)	Conversion (%)	Yield of 5 ^a (%)
1a	HNEt ₂	NaNH ₂	5	4	100	86
	NEt ₃	NaNH ₂	5	6	30	90
	HNEt ₂	<i>t</i> -BuOK	5	6	35	80
1b	HNEt ₂	NaNH ₂	5	6	100	92
1c	HNEt ₂	NaNH ₂	5	6	100	94
1d	HNEt ₂	NaNH ₂	5	6	100	95
	NEt ₃	NaNH ₂	5	6	40	90
	Me ₂ S	NaNH ₂	5	6	20	90
	Me ₂ S	<i>t</i> -BuOK	5	6	20	90

a) Yield by isolation.

処理すると定量的に **5** を与えるので、中間に **2** が生成し反応条件下還元されて **5** になるのであろう。この反応条件下では **15** はかなり安定で対応する *p*-キノールを生成しない。**15** のフェノレートが *p*-位で O_2 と反応しにくいことを示している。**5d** は **1d** を MeOH 中 Co(salpr) を触媒として酸素酸化しても定量的に得られる²⁰⁾。

p-キノール類の塩基触媒転位反応

フェノール性化合物の生体内酸化反応に関連して *p*-キノール類の塩基触媒によるアシロイン転位反応に興味をもたれ、水溶液ないしアルコール性溶液中の反応が検討されたが好結果が得られていなかった²¹⁾。筆者らは **5** を DMF 中 *t*-BuOK と N_2 下室温以下で処理すると短時間でアシロイン転位が起って定量的に対応するヒドロキノン誘導体 **29** を生成することを見出している²¹⁾。R = *t*-Bu または *i*-Pr の場合は **29** は得られないで、そのケト型化合物 **30** が定量的に得られる。この転位反応は溶媒、塩基の

種類に依存し、プロトン性溶媒中では進行しない。DMF 中でも *t*-BuOLi を用いると反応は著しく阻害される。これらの事実はキノレートアニオンが遊離の状態にあるときに **31** に示すようにケトン化を起こしやすいことを示しており、この反応の誘起力になっている。キノレートアニオンが水素結合による溶媒和をうけたり、対カチオンと会合する条件下ではキノレートは安定で反応が起こりにくい。**1**→**29** の反応を全体としてみると酸素添加の起こる位置の置換基が 1,2-シフトした一原子酸素添加反応ということになるが、この種の反応は生体内酸化では N IH シフトとしてよく知られている現象である。生体内ではモノオキシゲナーゼの触媒作用でこのような転位はアレンオキシド **32** を経由すると考えられているのであるが、ここに示した結果はいわゆる NIH シフトが **32** 型中間体を経ないで定量的に起こる例を示している。

p-キノールアセテートの合成とその塩基触媒反応

一般に第三級アルコールは無水酢酸-ピリジンではアセチル化を受けないが、*p*-キノール **5** は無水酢酸-ピリジンで室温で容易にアセチル化され定量的にアセテート **33** を与える。これはシクロヘキサジエノン環が電子吸引的に作用して **5** の水酸基の酸性度を高めているからであらう。この **33** を DMF 中 N_2 下 *t*-BuOK と処理するとフェニル酢酸誘導体 (**34**) を好収率で与えることが見出された²²⁾。R = *t*-Bu の場合に **35** がほぼ定量的に得られるの

で、**34** の生成する反応はアセチル基のメチルカルバニオンが分子内 Michael 付加したあと環が芳香化する機構で進行するものと考えられる。いずれにしても、**1** より出発して酸素酸化を経由して通常の条件ではほとんど不可能な **1** の *m*-位に炭素 2 ケを導入するという興味ある合成反応を提供している。

4.2. *p*-ペリオキシキノール類の塩基触媒反応 *p*-キノールアセテートの興味ある反応と関連してヒドロペルオキシド **2** のアシル誘導体の塩基触媒反応を検討したところ、別の興味ある反応の起こることを見出した。**2** を等モルのピリジンおよび塩化アシルと石油エーテル中 0°C 以下で混合するとアシル誘導体 **36** が定量的に得られる。**36** を -60°C 以下で DMF-石油エーテル混合溶媒中 *t*-BuOK と処理すると好収率でキノキシ酢酸誘導体 **37** を与えることがわかった²³⁾。**33**→**34** 型の反応は全く起こらない。

この反応は *p*-キノールアセテートの場合と同様、アシル基の α -炭素のプロトン脱離によるカルバニオン生成で開始されると考えてよいが分子内 Michael 付加を起こすよりも速く O-O 結合の開裂が起こることを示している。ペルオキシエステルの反応としては新規の反応である。類似の反応としてはアセチルペルオキシドの塩基触媒反応でアセトキシ酢酸の生成する反応が知られている²⁴⁾。一般に O-O 結合はカルバニオンによりイオニックに開裂す

R ₁	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Me	Me
R ₂	H	H	H	H	Me	Ph
Yield	81	92	94	53	38	34

ることが知られている²⁶⁾のでこのような知見を適用すれ

ば **38** に示すような分子内イオンの開裂機構が考えられて

よいのであるが, **36** (R₁=Me, R₂=Me または Et) の場合に生成物として **37** のほかに CH₂=CH-COOH (R₂=Me の場合) が, また R₂=Et の場合に CH₂=CH-CH₂-COOH および CH₃-CH=CH-COOH が得られることにより 0-0 結合のホモリシスを経る反応であると解するのが妥当のようである²⁶⁾。

このような考え方は次のような実験事実でも支持される。すなわち **2d** のフェノールカルボン酸エステル(**39**)を同様に *t*-BuOK と処理すると **40** および **41** が得られ, これらは 0-0 結合のホモリシスによってのみ生成するものである²⁷⁾。

一般に O-O 結合はある程度加熱することによりホモリシスを受けるのであるが、ここに述べた実験事実はペルオキシエステルのカルボニル基に隣接した炭素がカルバニオンになると O-O 結合が著しく弱められて -70°C の低温でさえ容易にホモリシスを受けるという従来全く観測されなかった新しい知見を提供した興味ある反応である。

一方、*o*-ヒドロペルオキシド **13** および **17** をピリジン存在下塩化アセチルまたは無水酢酸と処理すると安定なエステルは得られないで、 -20°C 付近におけるアセチル化操作でも分解生成物 **42** および **43** を生成する²⁸⁾。*t*-BuCOCl と同様の条件下で処理しても反応は進行せず **13**,

17 が回収されるのでこれらの生成物はいったん **13**, **17** のアセートが生成し反応条件下で分解して生ずるものと考えられる。

キノキシアニオン **45** およびキノキシカチオン **46** はそれぞれ式に示すような反応を行ない²⁹⁾分子内でエポキシ環を形成しないので **42**, **43** の生成は **44** の O-O 結合のホモリシスによってのみ説明可能である。このように **44** が **36** と異なりその O-O 結合が極端に切断され易くなること、さらに生成したキノキシラジカルの挙動が両型で異なることなどがわかるが、その理由については未だ明らかになっていない。

4.3. *o*-キノノン類の合成 *o*-ヒドロペルオキシド **13** および **17** を CF_3COOH と室温で処理すると定量的に *o*-ベンゾキノン(**47**)を与える³¹⁾。**48**または**49**の2通りの機構

が考えられるが、**2** または **36** より **50** が得られること³⁰⁾を考慮すると **49** の機構でキノキシカチオン **46** を経由すると考えるのが妥当である。

MeOH 中 Co(salpr) 触媒酸素酸化で **1d** より **5d** が得られるので **15** に試みたが反応生成物が複雑となり **47** の合成には利用できない。

4.4. シクロペンタジエノン誘導体の合成 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-アリールフェノール **15** の *t*-BuOH-*t*-BuOK 中の酸素酸化を 70°C 付近で行なうと好収率でシクロペ

シクロペンタジエノン 51 を与える^{10,51}). シクロペンタジエノンは従来複雑な経路を経て合成されていたが、 15 の O_2 による一段階簡便合成法を提供している。 51 の構造は $R=4\text{-Cl}$ の場合のX線結晶解析で明らかとなっている¹⁰). 51 は 16 を $t\text{-BuOH}$ - $t\text{-BuOK}$ と 70°C に加熱すると定量的に得られる¹⁰). また 11 を同様に処理しても反応速度は遅いがトリ- t -ブチルシクロペンタジエノン 52 を定量的に与える。 52 は $3a$ からは得られない。

$t\text{-BuOH}$ - $t\text{-BuOK}$ 中の反応では 16 と 51 との間の中間体を単離することはできなかったが $16a$ を塩基性アルミナと室温で処理すると環縮少したアルデヒド 53 が70%以上の収率で得られ、これを $t\text{-BuOH}$ 中 $t\text{-BuOK}$ または塩基性アルミナと共に加熱すると 51 ($R=4\text{-MeO}$)が定量的に得られる。一方、 $16a$ を $t\text{-BuOH}$ 中塩基性アルミナと共に加熱しても 51 ($R=4\text{-MeO}$)が得られる。なお 51 は 16 を CH_2Cl_2 中室温でシリカゲルと処理しても得られる。これらの実験事実から 51 ないし 52 は次式に示す機構で生成すると考えられる³³). 反応混合物から HCOOH を検出している¹⁰).

16 が酸および塩基の両触媒作用で同じ環縮少化合物を与えることは興味深い、いずれにしてもエポキシ環の開環のしやすさがこの反応の誘起力となっている。このようなシクロヘキサジエノンモノエポキシ種の酸触媒環縮少反応はHartら³⁴)の報告と類似のものである。エポキシ環の開いた 21 や 22 などからは 51 , 52 は得られない。

4.5. 2,4,5-トリ- t -ブチルシクロペンテノン類の生成

$t\text{-BuOH}$ - $t\text{-BuOK}$ 中で $3a$ は安定であり 11 は 52 を与えるが興味あることにこれらのエポキシキノールは溶媒と塩基の種類に依りて異なる反応性を示し、HMPt- $t\text{-BuOK}$ 中 130°C 付近で加熱すると $3a$, 11 共に 54 を与え、HMPt中 MeOK を用いると $3a$ からは 55 が、 11 からは 56 を生成する³⁵). やや低温のときに 57 が単離できるので 54 は 57 を経由するのであろう。 54 のスペク

基質 反応条件

3a	$t\text{-BuOK/HMPt}$, 130°C	70 %	—	—	—
	$t\text{-BuOK/HMPt}$, 115°C	50	—	—	18 %
	MeOK/HMPt , 130°C	—	74 %	—	—
11	$t\text{-BuOK/HMPt}$, 130°C	85	—	—	—
	MeOK/HMPt , 130°C	7	12	58 %	—

トルは興味深い。 $\nu_{\text{C=O}}$, $1,570\text{ cm}^{-1}$, ν_{OH} , $2,700\text{ cm}^{-1}$ でカルボン酸のそれに似ており、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルは CDCl_3 中で δ , 2.18 (H-4), 1.98 (H-5)に現われるのが CD_3OD 中では δ , 2.10に2H分がsingletで現われる。これらのことは 54 が結晶状およびプロトン性溶媒中でイオン対構造 58 をとっていることを強く示唆している。おそらく $t\text{-Bu}$ 基の立体反撥により二重結合が非局在下するた

めであると考えられる。このような現象は他のシクロペンタン-1,3-ジオンでは見られないことである。

5. おわりに

t -ブチル基を有するフェノールに O_2 を導入する反応ではラジカルを経由する場合とアニオン種との反応とで選択性が異なることが明らかとなった。このフェノレートへの O_2 導入反応は溶媒により高い位置選択性を示し、可

逆的である。これらの現象を説明するためには基底状態 $^3\text{O}_2$ がカルバニオンに取り込まれる反応に対して電子移動を伴わない二分子過程の機構を考慮するのが好都合であるが、この機構はいわゆるスピン保存則からはずれるものである。理論的背景での今後の研究がまたれる。

また、高位置選択的に生成する酸素化生成物が種々の興味深い化合物に誘導できること、エポキシ-o-キノールからは異常反応とでも言える環状硫酸エステルが生成すること、さらにペルオキシエステルの新規反応の発見等新しい知見を齎している。これらの結果は一連の研究の途上の一部であって、将来更に興味ある結果の得られることが期待できる。これらフェノール類の酸素化生成物の反応はこれらの類似系の生体内酸素酸化反応と関連して興味深い。

本研究の一部は日本学術振興会国際協同研究事業の一環として京都大学、松浦輝男教授とそのグループおよび西ドイツ国チュービンゲン大学 A. Rieker 教授とそのグループとの間で行なわれた。同振興会および両教授に深く感謝します。

(昭和53年6月14日受理)

文 献

- 1) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Chem. Lett.*, **1974**, 667
- 2) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Shimizu, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1820 (1978)
- 3) F.R. Hewgill, S.L. Lee, *J. Chem. Soc.*, (C), **1969**, 2080
- 4) A. Nishinaga, T. Itahara, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, J. Bracht, J. Lindner, *Tetrahedron*, **34**, 3037 (1978)
- 5) 西長 明, 有合化, **34**, 856 (1976)
- 6) 西長 明, 富田春生, 春日和行, 西沢完治, 松浦輝男, 日化第31秋季年会講演要旨集, p. 269 (1974)
- 7) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4481
- 8) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Shimizu, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2467
- 9) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3747
- 10) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, K. Albert, P.B. Hitchcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1826 (1978)
- 11) A. Nishinaga, K. Nishizawa, H. Tomita, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1287 (1977)
- 12) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **49**, 3353 (1976)
- 13) A. Nishinaga, S. Wakabayashi, *Chem. Lett.*, **1978**, 913
- 14) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Angew. Chem.*, **87**, 386 (1975); *Int. Ed. Engl.*, **14**, 356 (1975)
- 15) G.A. Russell, A.G. Bemis, E.J. Geels, E.G. Uanzen, J. Moye, *Adv. Chem. Ser.*, **75** 174 (1968)
- 16) R.K. Haynes, H. Musso, *Chem. Ber.*, **107**, 3723 (1974)
- 17) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *Chem. Lett.*, **1977**, 547
- 18) H.R. Gersmann, H.J.W. Niuwenhuis, A.F. Bickel, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1383
- 19) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **48**, 1683 (1975)
- 20) A. Nishinaga, K. Watanabe, T. Matsuura, **1974**, 1291
- 21) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, S. Berger, G. Henes, A. Rieker, *Chem. Ber.*, **109**, 1530 (1976)
- 22) A. Nishinaga, T. Itahara, M. Hibi, T. Matsuura, *Synthesis*, **1976**, 553
- 23) A. Nishinaga, K. Nakamura, K. Yoshida, T. Matsuura, *Chem. Lett.*, **1977**, 303
- 24) T. Koenig, R. Wielesek, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2551 (1969)
- 25) O.L. Mageli, C.S. Sheppard, "Organic Peroxides," Vol.1, Ed., D. Swern, Wiley-Interscience, 1970, p. 74
- 26) 西長 明, 中村浩一, 松浦輝男, 日化第36春季年会講演要旨集, p799 (1977)
- 27) A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3557
- 28) 西長 明, 中村浩一, 松浦輝男, 日化第37春季年会講演要旨集, p647 (1978)
- 29) 西長 明, 清水 正, 松浦輝男, 日化第37春季年会講演要旨集, p780 (1978)
- 30) A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3597
- 31) A. Nishinaga, K. Nishizawa, H. Tomita, T. Matsuura, *Synthesis*, **1977**, 270
- 32) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, *Angew. Chem.*, **88**, 154 (1976); *Int. Ed. Engl.*, **15**, 160 (1976)
- 33) A. Nishinaga, A. Rieker, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4667 (1976)
- 34) H. Hart, I. Huang, P. Lavrik, *J. Org. Chem.*, **39**, 999 (1974); H. Hart, I. Huang, *ibid.*, **39**, 1055 (1974); H. Hart, E.M. Shih, *ibid.*, **40**, 1128 (1975)
- 35) A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, *Synthesis*, **1976**, 604