

トリオキサンの化学

初井, 敏英
九州大学機能物質科学研究所

<https://doi.org/10.15017/6539>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 2 (1), pp.185-188, 1988-06-30. 九州大学機能物質科学
研究所
バージョン :
権利関係 :



トリオキサンの化学†

初 井 敏 英

(本論文を名誉教授柘植乙彦先生に献呈する)

Chemistry of Trioxanes

Toshihide HATSUI

It was reviewed the chemistry of 1,2,4-trioxanes, focussing in those syntheses. Synthetic methods or intermediates were related to the structure of trioxanes. Reaction mechanisms in the singlet oxygen oxidation, leading to trioxanes, were also referred. The thermal, ionic and photochemical reactions of trioxanes were summarized.

1. 緒 言

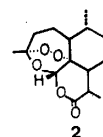
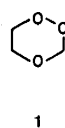
トリオキサン (1,2,4-trioxane) は2-ヒドロペルオキシアルコールの環状アセタールであり、オレフィンの過酸化水素によるエポキシ化の過程で初めて単離された¹⁾。その後、後に述べるように種々の反応においてトリオキサンが生成することが知られるようになったが、環状ペルオキシドとしての性質の他に特に興味を持たれることもなかったと言える。

しかし、1971年に中国においてキク科の *Artemisia annua* L. (中国名：青蒿，和名：クソニンジン。或は青蒿は *A. apiacea* カワラニンジンとも言われ、日本で用いられるのは後者である) から Artemisinin (中国名：青蒿素 (Qinghaosu), 2) が単離され、それが抗マラリア薬として有効であり、その構造がトリオキサン骨格を持つセスキテルペンラクトンであることが明らかにされて後、Qinghaosu の抗マラリア性がトリオキサン構造の存在と密接な関係があると考えられて、その合成や反応の研究が行なわれるようになった。

古来熱病として恐れられたマラリアは、キニーネの

受理日 昭和63年3月25日

† 第3回生産科学研究所公開講演会 (1986) 発表



発見 (1820)、クロロキンの合成 (1939)、各種殺虫薬の開発による蚊の減少により、文明諸国では重要な病気ではなくなったが、熱帯アジア、中南米、アフリカ等を中心に今も年に数百万の患者が発生している伝染病である。近年、殺虫剤規制のためもある患者数の減少にブレーキがかかり、またクロロキン耐性病原虫の出現により治療が困難化しており問題となっている。このような事情から世界保健機構 (WHO) は Qinghaosu に注目し、その Special Program for Tropical Diseases の一環として Qinghaosu の誘導体および種々のトリオキサンの合成、研究が行なわれている。これらの中には *in vitro* でマラリア病原虫に対し、クロロキンや Qinghaosu に匹敵する活性を持つものも見つかっている。

トリオキサンの反応は熱反応、イオン反応共に他のペルオキシドに類似しているが、トリオキサン研究の歴史が浅いこともあってその反応例はあまり多くない。

ここでは主として合成について述べる。

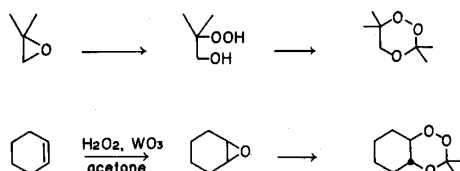
2. トリオキサンの合成

トリオキサンの合成は、ペルオキシド結合を過酸化水素由来で作るか、分子状酸素により作るかにより二分することができる。オレフィンの酸化という視点からは前者は二段酸化であり、後者は一段酸化である。ここでは反応中間体により分けて述べることにする。

2.1. β-ヒドロペルオキシアルコールから

トリオキサンはβ-ヒドロペルオキシアルコールの環状アセタールであるので、ヒドロペルオキシアルコールのケトンあるいはアルデヒドとの反応により種々のトリオキサンが合成される。

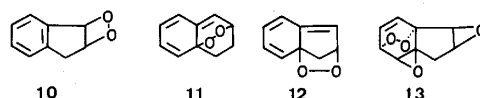
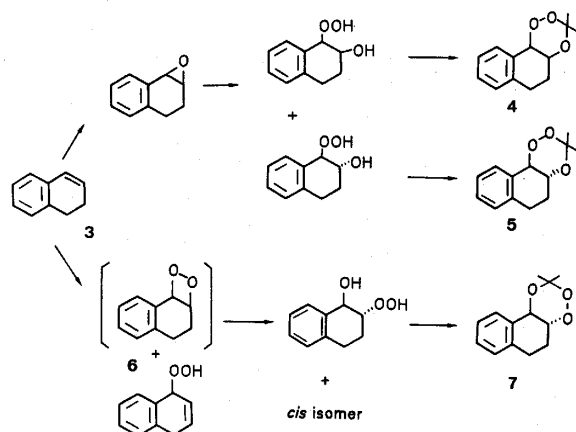
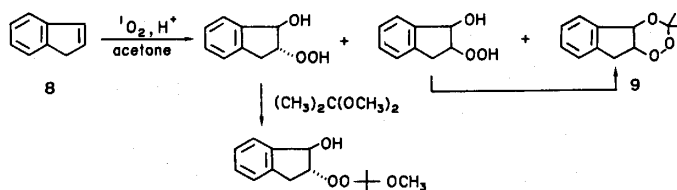
β-ヒドロペルオキシアルコールの合成には二つの方法が考えられる。第一の方法はエポキシドの加過酸化水素分解であり、この方法で多くのトリオキサンが合成された^{1,3,4)}。



第二の方法はジオキサンの加水分解であり、非対称オレフィンから出発する場合には開環反応のレギオ選択性から上法の相補的方法となりうる。しかしジオキサンの不安定性からこの反応は試みられたことがなかった。我々は、1,2-ジヒドロナフタレン(3)を用いて一重項酸素により生成したジオキセタンを *in situ* に加水分解することを試み、これらの二経路によりトリオキサンの異性体を選択的に合成できることを示した^{5,6)}。

インデン(8)の光酸化においてはトリオキサンが直接得られることもあるが、ヒドロペルオキシアルコールを経由していることは疑いない。トランス体は立体的理由で閉環しない。

この反応は C-C 開裂生成物であるジアルデヒドが



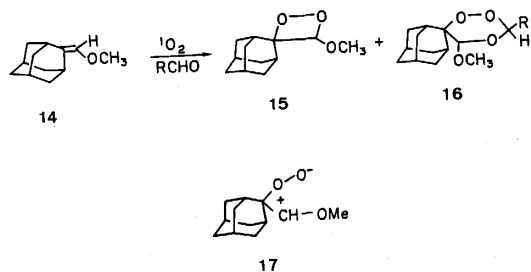
生成せず、C-O 開裂生成物のみを与える点ですぐれている。

これらの光酸化反応の一次生成物は、Footeら⁷⁾の主張するように、ジオキセタン(6, 10)でなくエンドペルオキシド(11, 12)であるかも知れないが、我々は低温での反応でジオキセタン(10)の生成を確認した。

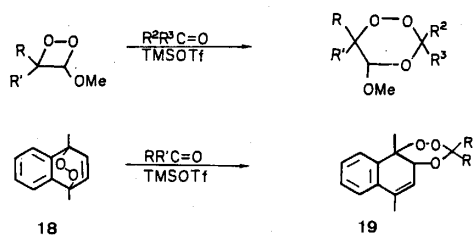
すなわち、アセトン中 -78°C でインデンを光酸化すると12を経たと考えられる13が得られることが報告されている⁷⁾が、この反応を少量の *p*-トルエンスルホン酸を加えたテトラフェニルポルフィンを増感剤として行なうと、ジオキセタン10が得られ、13は生成しなかった。これは反応機構の面からも注目される。

2.2. ジオキセタンまたはその生成中間体 Zwitter ion とカルボニル化合物との反応

不飽和エーテル14は一重項酸素と反応してジオキセタン15を与えるが、アルデヒド共存下ではトリオキサン16を生成する。同一条件で15はアルデヒドと反応しないから、16は反応中間体 Zwitter ion, 17が捕捉されたものと考えられた^{6,9)}。

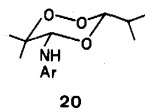


ジオキセタンはトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) によりカルボニル化合物と反応してトリオキサンを与えるが、エンドペルオキシド **18** も同様に **19** を与えた^{6, 10}。

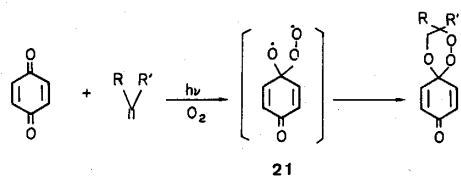


2.3. その他

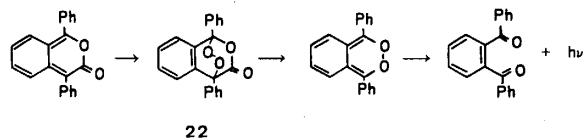
アミン存在下でアルデヒドは酸素と反応してトリオキサン (**20**) を生成することが報告されている¹¹⁾が、これはエナミンと酸素の反応で前節と同様の中間体を生じたものであろう。



以上の他の反応で重要なのは、キノンの光反応である。キノンは光照射により酸素と反応し、ビラジカル中間体 **21** を生成する。**21** はオレフィンに付加してトリオキサンを生成することが種々のキノンについて知られている^{12~14)}。分子内付加の例もあり Plastoquinone 等が研究されている。



特殊な例であるが、2-ピロンは一重項酸素と反応してトリオキサン **22** を生成する¹⁵⁾。この脱炭酸生成物は光を放出してジカルボニル化合物に分解するから、



化学発光源として興味を持たれる。

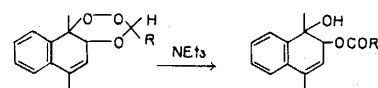
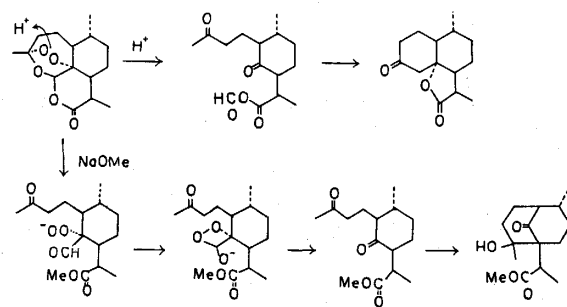
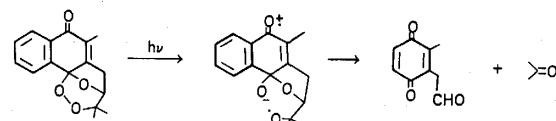
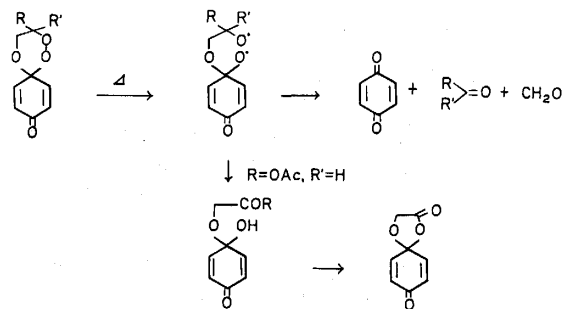
3. トリオキサンの反応

トリオキサンの反応は種々の点でペルオキシドの反応として特に変わった点はない。

接触還元、または金属により O-O 結合は還元される。しかし NaBH₄ には安定である。

Qinghaosu はその熱安定性が注目されたが¹⁶⁾、190 °C では分解する¹⁷⁾。同様に他のトリオキサンも O-O 結合の開裂によって分解し、種々の生成物を与えるが、その中には 5,6-位の C-C 結合の開裂生成物が含まれ、この型の生成物はイオン反応、光反応にも共通している。二、三の例を図示する。

2-位に水素を持つトリオキサンは塩基によりエステ



ルを与えるが、この反応は立体電子効果が顕著で、エカトリアル水素のみが引きぬかれる。

以上、トリオキサンの化学について簡単に述べたが、まだ若い分野であり反応例も少ない。しかし今後反応例が蓄積されれば、特徴あるペルオキシドとして応用の途も開かれるものと期待される。また Qinghaosu と同様に副作用のない薬品として、トリオキサン誘導体が開発される可能性もあり、期待されている。

なお著者は文部省在外研究員として1985年4月より1986年10月までスイス国ジュネーブ大学の Jefford 教授のもとでトリオキサンの研究を行なう機会を与えられた。ここに記して感謝の意を表す。

文献および注

- 1) G. B. Payne, C. W. Smith, *J. Org. Chem.*, **22**, 1682 (1957).
- 2) X.-D. Luo, H. J. C. Yeh, A. Brossi, J. L. Flippen-Anderson, R. Gilardi, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1515 (1984).
Qinghaosu は初めての天然トリオキサンであるが、過酸化物そのものが天然には少く、テルペンペルオキシドとしては、アスカリドール、ナルドシノン他数種が知られるにすぎない。
- 3) W. Adam, A. Rios, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 822.
- 4) V. Subramanyan, C. L. Brizuela, A. H. Soloway, *ibid.*, **1976**, 508.
- 5) 初井, M. Ferrufino, C. W. Jefford, 日化54春季年会予稿集, p.1309 (1987).
- 6) C. W. Jefford, M. Ferrufino, T. Hatsui, F. Favarger, D. Jaggi, J.-C. Rossier, S. Ferro, J. Velarde, S. Kohmoto, M. C. Moulin, G. Berrardinelli, J. Boukouvalas, in 'Studies in Organic Chemistry,' vol.31, M. Kobayashi, Ed., Elsevier, Amsterdam (1987), p.113.
- 7) P. A. Burns, C. S. Foote, S. Mazur, *J. Org. Chem.*, **41**, 899 (1976).
- 8) P. A. Burns, C. S. Foote, *ibid.*, **41**, 908 (1976)
- 9) C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas, S. Kohmoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6498 (1983).
- 10) C. W. Jefford, J. Boukouvalas, S. Kohmoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 523.
- 11) H. Yamamoto, H. Aoyama, Y. Omote, M. Akutagawa, A. Takenaka, Y. Sasada, *ibid.*, **1977**, 63.
- 12) R. M. Wilson, S. W. Wunderly, *ibid.*, **1974**, 461.
- 13) K. Maruyama, M. Muraoka, Y. Naruta, *ibid.*, **1980**, 1282.
- 14) R. M. Wilson, in 'Organic Photochemistry,' Vol.7, A. Padwa, Ed., M. Dekker, New York (1985).
- 15) W. Adam, I. Erden, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5692 (1979).
- 16) 熱水には不安定である。すなわち熱水抽出により分解し活性を失う。これが青蒿が古くから医書に記載されながら、あまり重要視されなかった一因らしい。
- 17) A. J. Lin, D. L. Klayman, J. M. Hoch, J. V. Silverton, C. F. George, *J. Org. Chem.*, **50**, 4504 (1985).