

氏名 (生年月日) 謝 昶 翰 (1987年11月19日)

学位の種類 博士 (薬科学)

学位記番号 博薬科 第17号

学位授与の日付 2021年3月20日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate の合成とスルホキソニウムメチリドとの反応

論文審査委員 (主査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 大石 真也

(副査) 教授 古田 巧

論文内容の要旨

序章 (はじめに)

硫黄イリドを用いたシクロプロパン化反応は Corey-Chaykovsky によって報告された。この反応で用いられる硫黄イリド“ジメチルスルホキソニウムメチリド [メチリド: $\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2$]”はその後様々な系で求核試薬として用いられてきた。シクロプロパン環はその特有な高い反応性のため有機化学上重要な構造であり、シクロプロパン化合物を鍵中間体とした合成戦略は数多く報告されている。

3位に電子求引性基を有するクマリン体 **1** に対して2当量のメチリドを用いると2炭素増炭を伴ったシクロペンタ[*b*]ベンゾフラン体 **3** を構築する骨格変換反応が報告されている (Chart 1)。また、クマリン体の芳香族性を排除した5,6-二置換- α -ピロン体 **6** に対するメチリドを用いた反応も報告されている。興味深いことに、**1** とは異なり5位の置換基 R^2 の違いにより2種の化合物が得られた。即ち、 R^2 がアルキル基のときはスピロ[3.1.0]ヘキサン体 **8** のみが得られたが、 R^2 が芳香族基のときは **8** とともにジヒドロフラン体 **9** が得られた。シクロプロパン環と同様に歪んだ小員環炭化水素としてシクロブタン環がある。クマリン体 **1** とアルケンとの[2+2]光環化付加反応により合成したシクロブタン体 **4** とメチリドとの反応は **1** と同様に進行し立体収束的にテトラヒドロジベンゾフラン体 **5** が得られた。

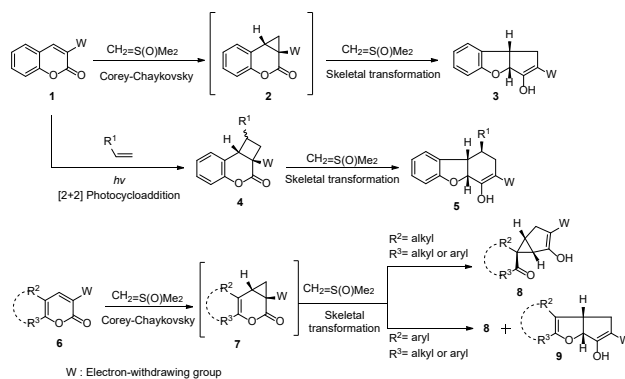


Chart 1. これまでの研究

このような背景から、著者はメチリドを用いた骨格変換反応の適応範囲拡大を目的として、クマリン体の代わりに **6** より導かれる 3-oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体 **10** を反応基質とするメチリドとの反応について検討した (Chart 2)。

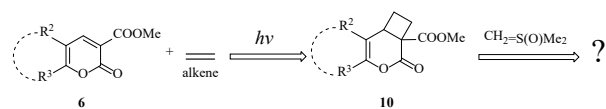


Chart 2. 研究の目的

第1章 3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体の合成

本研究の反応基質となるシクロブタン体 **10** は 3 位に電子求引性基を持つ α -ピロン体 **6** とアルケンとの[2+2]光環化付加反応により合成できると考えられる。 α -ピロン体とアルケンからのシクロブタン誘導体の合成に関するいくつかの方法が報告されているが、著者の知る限りでは、3 位に電子求引性基を有する α -ピロン体 **6** のシクロブタン体合成に関する報告例はなかった。

そこで、 α -ピロン体 **11** とスチレン **12** の[2+2]光環化付加反応を行ったところ、3,4-付加体 **13** と 5,6-付加体 **14** 及び **11** の二量体が得られた。そこで、**13** の収率及び選択性の改善を目的とした光反応の条件検討を行った。溶媒として 2-プロパノール、スチレン **10** 当量を用いる条件下で反応を行うことにより **13** の収率及び選択性が改善した。また、生成物の立体配置を含む構造は、2D NMR を含む各種スペクトル及びX線結晶構造解析により決定した。この反応を 12 種の α -ピロン体へ適応し、3,4-付加体 17 種及び 5,6-付加体 15 種を合成した (Chart 3)。

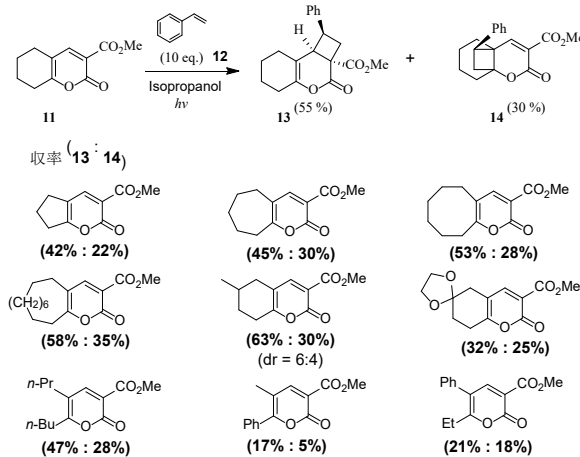


Chart 3. α -ピロン体とアルケンとの[2+2]光環化付加反応

第2章 3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体の

ジメチルスルホキソニウムメチリドを用いた骨格変換反応

シクロブタン体 **13** に対してメチリドを作用させるとテトラヒドロベンゾフラン体 **15** 及びスピロビシクロ[4.1.0]ヘプタン体 **16** が得られた。それらの構造は **5**、**8** 及び **9** との比較や X 線結晶構造解析を含む種々スペクトル解析により決定した。テトラヒドロベンゾフラン体の収率及び選択性の改善を目的とした条件検討を行ったところ、DMSO 中ヨウ化トリメチルスルホキソニウム 3.8 当量、水素化ナトリウム 3.2 当量の条件下で反応を行うことで **15** の収率及び選択性が改善した。この反応において、**4** から **5** の反応と同様に立体化学の反転が観察された。この反応を 10 種のシクロブタン体へと適応し、テトラヒドロベンゾフラン体 8 種及びスピロビシクロ[4.1.0]ヘプタン体 7 種が得られた (Chart 4)。

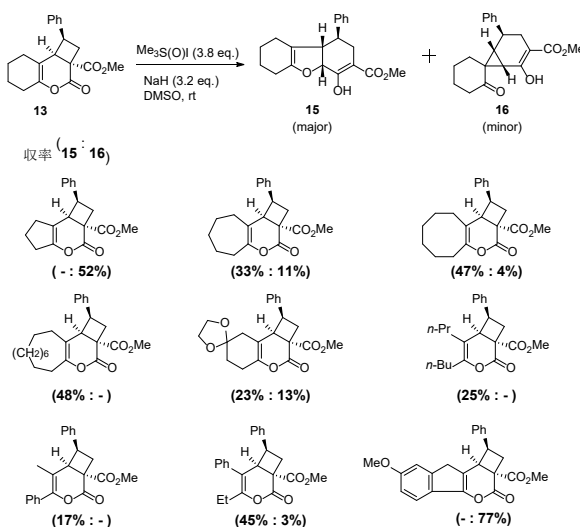


Chart 4. シクロブタン体に対する硫黄イリドを用いた骨格変換反応

総括

3 位に電子求引性基であるエステル基をもつ α -ピロン体とアルケンとの[2 + 2]光環化付加反応を検討し、3,4-付加体 (3-oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate) を 17 種 17 ~ 63 %、5,6-付加体 (2-oxa-3-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-4-carboxylate) を 15 種 5 ~ 48 % の収率で得た。合成した 3-oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体とジメチルスルホキソニウムメチリドとの骨格変換反応では二つの生成物、テトラヒドロベンゾフラン体を 8 種 17 ~ 54%、スピロビシクロ[4.1.0]ヘプタン体を 7 種 3 ~ 77% の収率で得た。これらの反応は同様の化合物に適応できることを明らかとした。

審査の結果の要旨

《緒言》

シクロプロパン環やシクロブタン環は歪んだ構造ゆえ特有な高い反応性を示し、これまで多種多様の反応が開発されてきた。申請者の所属する研究室においてもシクロプロパン中間体やシクロブタン体を経る反応として3位に電子求引性基を有するクマリン誘導体、3位に電子求引性基であるエステル基を有する2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate 誘導体 (α -ピロン体) および2a位にエステル基を有する1,8b-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b]cyclobuta[d]pyran-2a(3H)-carboxylate 誘導体を用いるジメチルスルホキソニウムメチリド (メチリド) との反応報告している。このような背景から、申請者はメチリドを用いた骨格変換反応の適応範囲拡大を目的として、 α -ピロン体とアルケンから得られる3-oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 誘導体 (シクロブタン体) を反応基質とするメチリドとの反応について研究した。

《審査結果の要旨》

1) 3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体の合成

本研究の反応基質となるシクロブタン体の合成に関する報告がないため、まずその合成法の開発を行った。5,6-二置換 α -ピロン体とスチレンの[2+2]光環化付加反応を行ったところ、主に2種の化合物、すなわち4,5-二置換3-oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 誘導体 (3,4-付加体) および1,6-二置換2-oxa-3-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-4-carboxylate 誘導体 (5,6-付加体) が得られた。3,4-付加体を得るための条件を検討した後、最適条件を12種の5,6-二置換 α -ピロン体へと適応した。用いる α -ピロン体やアルケンの違いにより生成比は異なるものの3,4-付加体および5,6-付加体を得られることを明らかにした。

2) 3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate 体のジメチルスルホキソニウムメチリドを用いた骨格変換反応

3,4-付加体に対してメチリドを作用させると *cis*-2,3-二置換3a,4,5,7a-tetrahydro-7-hydroxybenzofuran-6-carboxylate 誘導体 (テトラヒドロベンゾフラン体) および7,7-二置換2-hydroxybicyclo[4.1.0]hept-2-ene-3-carboxylate 誘導体 (スピロビシクロ[4.1.0]へプタン体) が得られた。テトラヒドロベンゾフラン体の収率及び選択性の改善を目的とした条件検討を行い、最適条件を他の3,4-付加体に適応したところ、用いる3,4-付加体の違いによりテトラヒドロベンゾフラン体とスピロビシクロ[4.1.0]へプタン体の両方またはいずれか一方が得られることを明らかにした。

《総括》

3位に電子求引性基であるエステル基をもつ α -ピロン体とアルケンとの[2 + 2]光環化付加反応によりシクロブタン環を有する3,4-付加体および5,6-付加体を得る方法を開発した。合成した3,4-付加体とメチリドとの骨格変換反応ではテトラヒドロベンゾフラン体およびスピロビシクロ[4.1.0]へプタン体の両方あるいは一方の生成物が得られることを見出した。これらの結果はシクロブタン化合物の合成法とその反応およびメチリドの試薬としての有用性拡大を示す研究成果である。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士 (薬科学) の学位論文としての価値を有するものと判断する。