

氏名(生年月日) 田中 徹 (1985年1月21日)

学位の種類 博士(薬科学)

学位記番号 博薬科 第6号

学位授与の日付 2016年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

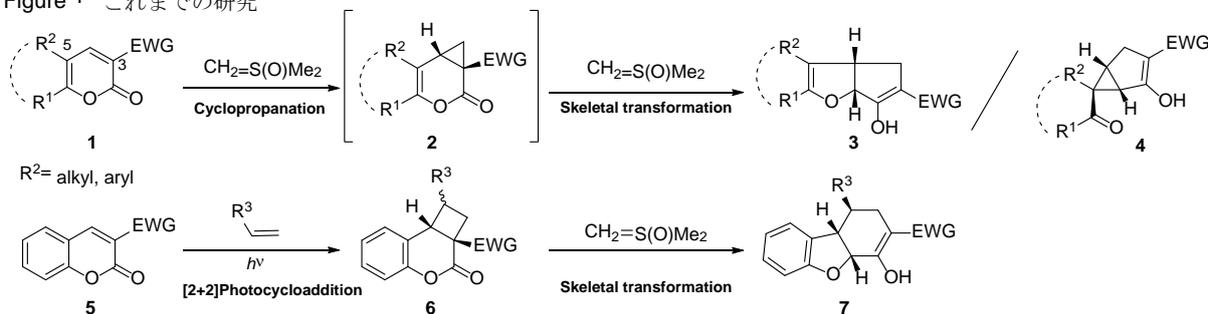
学位論文題目 スルホキソニウムメチリドを利用したシクロプロパン環およびシクロブテン環の開環を経る骨格変換反応

論文審査委員 (主査) 教授 山下 正行
(副査) 教授 上西 潤一
(副査) 教授 赤路 健一

論文内容の要旨

シクロプロパンおよびシクロブタン化合物はその特有の高い反応性のため有機合成化学において有用な合成中間体となる。当研究室では、反応系中で生成するシクロプロパン中間体を經由した骨格変換反応を報告している (Figure 1)。本反応はクマリン体もしくは α -ピロン体 **1** に対する硫黄イリド反応剤 “ジメチルスルホキソニウムメチリド [$\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2$: メチリド]” による Corey-Chaykovsky 反応にてシクロプロパン中間体 **2** を形成し、2 当量目のメチリドの求核攻撃によるシクロプロパン環の開環を契機とし、その後の環の再構築によりシクロペンタ[b]フラン体 **3** もしくはスピロビスクロ[3.1.0]ヘキサン体 **4** を構築する反応である。また、当研究室では、クマリン体 **5** より合成したシクロブタン誘導体 **6** に対してメチリドを作用させると立体収束的にテトラヒドロジベンゾフラン体 **7** を構築する骨格変換反応を報告している。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、5 位にカルボニル基を有する α -ピロン体を反応基質とした骨格変換反応および **5** より調整したシクロブテン誘導体に対する骨格変換反応の開拓に着手した。

Figure 1 これまでの研究



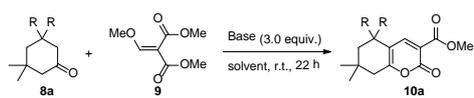
1. 5-アシル-3-アルコキシカルボニル α -ピロン体に対するメチリドを用いた骨格変換反応 (第1章)

反応基質となる 5-アシル α -ピロン体の合成方法の一つとして、Wolfbeis らのウレア中間体を經由する方法が報告されている。実際、著者も本手法を利用することでいくつかの新規構造の α -ピロン体を良好な収率で得た。しかし、本条件では①市販の原料から 2 もしくは 3 工程が必要であること、②

1,3-ジカルボニル化合物の適応範囲は環状基質に限られることが問題であった。そこで著者は、短工程で広い適応性を持つ 5-アシル- α -ピロン体の合成法の確立が必要だと考えた。3 位に電子求引性基を持つ α -ピロン体 (**10**= R, R: H, H) の短工程の合成法として、メトキシメチレンマロン酸ジメチル **9** を用いた方法が報告されている。この反応は化合物 **8a** (R, R: =O) のような 1,3-ジカルボニル化合物にも適応可能と考え、最適な溶媒・塩基を検討し、メチリドとの反応基質となる 5-アシル- α -ピロン体 **10a** を得る簡便な方法を見出した (Table 1, entry 5)。本条件を様々な 1,3-ジカルボニル化合物に適応したところ、**8b-e** のような種々の化合物に適応できる反応であることが明らかとなった。

次に、5-アシル- α -ピロン体 **10** と DMSO 中で調製したメチリドとの反応を検討したところ、ジヒドロフラン体 **11** と構造不明な **12** が得られた (Figure 2)。**12** は種々スペクトルデータと X 線結晶構造解析の結果より、1-メチルチオピラン-1-オキシド体 (チアベンゼン) であることがわかった。次に反応条件を精査したところ、温度条件によって、ジヒドロフラン体 **11** とチアベンゼン体 **12** の選択性が大きく変化することが明らかとなった。見出した条件を用いて基質一般性の検討を行ったところ、5,6 位が環状の置換基を持つ基質において **11a-c**、**11e-f** が中程度の収率で得られたが、鎖状の基質においては中間体の不安定性のためか **11d** の収率は低下した。また、3 位電子求引性基の種類によっても生成物の選択性が変化することも見出した。さらに重水素化メチリドを用いた標識化実験などの結果から、本反応の反応機構を推定した。

Table 1 5-アシル- α -ピロン体の合成



Entry	Base	Solvent	Yield
1	Pyridine	Acetone	-
2	Et ₃ N	Acetone	-
3	Cs ₂ CO ₃	Acetone	64%
4	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	67%
5	Cs ₂ CO ₃	THF	93%

(R, R: =O)

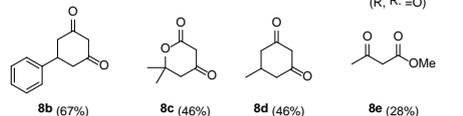
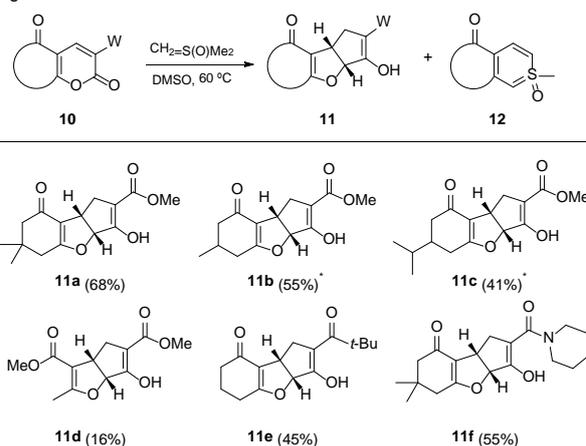


Figure 2 5-アシル- α -ピロン体とイリドの反応

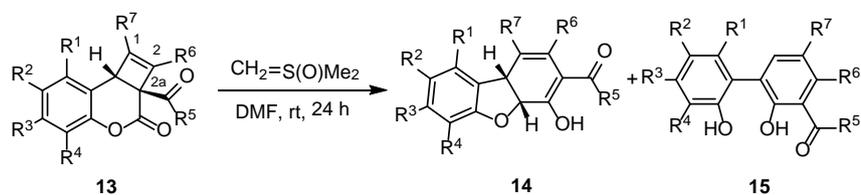


* mixture of diastereomers

2. シクロブテン体に対する硫黄イリドを用いた骨格変換反応 (第2章)

当研究室ではシクロブタン体 **6** とメチリドの反応を報告している。そこで、よりひずみの大きいシクロブテン誘導体の反応に興味をもった。2a 位がエス

Figure 3 シクロブテン体とイリドの反応



テルである基質 **13** を用い反応を行ったところ、ジヒドロジベンゾフラン体 **14** とビフェノール体 **15** が得られた (Figure 3)。本反応の選択性は、反応条件ではなく、むしろ基質の置換基の種類や位置によって大きく変化することを見出した。すなわち、ベンゼン環上が無置換かつ 2a 位の置換基が脂肪族カルボニル基であると、ビフェノール体 **15** のみを中程度の収率で与えた。また、2 位にメチル基や 1 位が脂肪族に変わることによってもビフェノール体 **15** のみが低~中程度の収率で得られた。さらに、ベンゼン環上に OMe 基を導入すると、置換基の位置によって選択性が大きく異なった。8 位に OMe

基を導入するとジヒドロジベンゾフラン体 **14** のみが得られた。また、重水素標識化実験を行い本反応の反応機構の考察を行った。

審査の結果の要旨

シクロプロパン環やシクロブタン環はその環歪みにより特有の高い反応性を示すため、それらの環開裂を利用する反応は有機合成化学において有用である。そのような反応のひとつに3位に電子求引性基を有するクマリン体もしくは α -ピロン体に対する硫黄イリド反応剤“ジメチルスルホキソニウムメチリド [メチリド]”による Corey-Chaykovsky 反応にてシクロプロパン中間体を形成し、2当量目のメチリドの求核攻撃によるシクロプロパン環の開環、引き続くシクロペンタン環への再閉環によりシクロペンタ[b]ベンゾフラン体やシクロペンタ[b]フラン体もしくはスピロビスクロ[3.1.0]ヘキサン体を構築する反応がある。また、同じクマリン体より合成したシクロブタン体に対してメチリドを作用させると立体収束的にテトラヒドロジベンゾフラン体を構築する骨格変換反応も知られている。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さらなる適応範囲拡大を目的として研究を行い、以下の成果を得た。

- 1) 反応基質となる 3,5 位に電子求引性基をもつ α -ピロン体の合成方法はいくつか報告されている。文献の方法に従い合成を行ったが、既知化合物合成の再現性や未知化合物への適応性の問題のため、目的とするいくつかの反応基質を合成することができなかった。そこで、新規な方法を開発することとした。その結果、1,3-ジカルボニル化合物とメチレンマロン酸ジエステルとの反応の溶媒・塩基等の最適化を検討し、THF 溶媒中塩基として炭酸セシウムを用いる反応を見出した。この方法により既存の方法では低収率あるいは全く合成できなかった化合物を入手することができた。
- 2) 3,5 位に電子求引性基をもつ α -ピロン体と DMSO 中で調製したメチリドとの反応を検討したところ、予想したジヒドロフラン体と予期せぬ化合物が得られた。種々のスペクトルデータの解析と X 線結晶構造解析により、その化合物は 1-メチルチオピラン-1-オキシド体 (チアベンゼン) であることがわかった。これらの生成比は、温度条件によって大きく変化すること、また、最適条件下で基質一般性の検討を行ったところ、 α -ピロン体の 3,5,6 位の置換基の種類や置換形式に大きく影響されることを明らかとした。さらに、それら生成の反応機構を、重水素化メチリドを用いた標識化実験などの結果から推定した。
- 3) 3 位に電子求引性基をもつクマリン体から導かれるシクロブタン体とメチリドとの反応の報告があることから、クマリン体とアルキンの環化付加反応により得られるより歪みの大きいシクロブタン体とメチリドとの反応を検討したところ、予想したジヒドロジベンゾフラン体と予期せぬ化合物が得られた。種々のスペクトルデータの解析と X 線結晶構造解析により、その化合物はビフェノール体であることがわかった。本反応の選択性は、反応条件ではなく、むしろ基質の置換基の種類や位置によって大きく変化することを見出した。すなわち、ベンゼン環上が無置換の場合、2a 位の置換基に関係なく主にビフェノール体を与えた。また、ベンゼン環上の置換基の位置および種類によっても選択性は変化した。ベンゼン環上の 8 位がメトキシ基の場合のみジヒドロジベンゾフラン体を与え、メトキシ基が他の位置や 8 位がメトキシ基以外の置換基の場合は、ビフェノール体を与え選択性が大きく異なった。さらに、それら生成の反応機構を、重水素化メチリドを用いた標識化実験などの結果から推定した。

申請者が明らかとしたこれらの結果は、小員環化合物の開環－閉環反応による反応に新たな知見を加え、さらなる新規反応の開発や新規化合物の合成につながる重要な成果であると考えられる。

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。