

氏名 (生年月日) **三浦 拓也** (1986年3月12日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博第151号

学位授与の日付 2014年3月15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 α -ピロン体のシクロプロパン化反応を利用した骨格変換反応の開拓

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。当研究室では既に、反応系中で生成するシクロプロパン中間体を経由した骨格変換反応を報告している (Figure 1 破線内)。本反応はクマリン体 **1** から硫黄イリド反応剤 “ジメチルスルホキソニウムメチリド [CH₂=S(O)Me₂: 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を契機としたシクロプロパン部位の開環、その後の環の再構築によりシクロペンタ[b]ベンゾフラン **4** を構築するドミノ型反応である。ドミノ型反応は短行程で目的分子の構築を可能にするためその開発は重要な課題であり、本反応においても生物活性を有する天然物全合成への応用がなされている。こうした背景から、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、ヘテロ環化合物 α -ピロン **5** を反応基質とした骨格変換反応の開拓に着手した (Figure 1 実線内)。

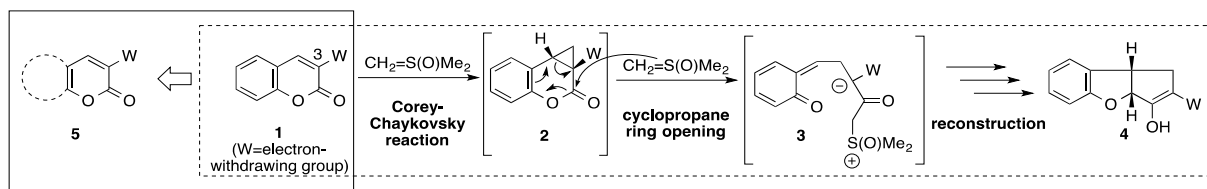


Figure 1. メチリドによるクマリン体の骨格変換反応と α -ピロン体への展開。

第1章 5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- α -ピロンの合成研究

含酸素ヘテロ環化合物 α -ピロンは生物活性物質や有機EL材料のコア構造として用いられている。また、本研究の検討基質となる 3-アルコキシカルボニル- α -ピロンは予てより逆電子要請型 Diels-Alder 反応の基質として知られており、環状ケトンとメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** による合成法が確立されていた。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 -ピロンを良好な収率で得た。しかし、これまでに非対称鎖状ケトンでの報告例は皆無であった。実際に既存の方法を基に、塩基として LDA 存在下、非対称鎖状ケトンのベンジルエチルケトン **7** と **6** との反応を

Table 1. 5-アリール- α -ピロン合成の検討

entry	base	additive	solvent	yield ^a
1	LDA	-	THF	28%
2	LHMDS	-	THF	32%
3	LHMDS	MS5Å	THF	60%
4	NaH	MS5Å	DMSO	7% ^{b,c}
5	NaH	MS5Å	DMSO	80% ^d

^a Isolated yield unless otherwise indicated.

^b Determined by ¹H NMR.

^c Noncyclized intermediates were also obtained in 73% yield.

^d The crude mixture was refluxed in AcOH for 16 h.

検討したところ、目的の α -ピロン **8** は低収率でしか得られなかった (Table 1, entry 1)。そこで、塩基、添加剤及び溶媒の検討を行ったところ、DMSO 中 MS 5Å 存在下にて NaH を用いた条件では 7% の α -ピロン **8** と共に、73% の反応中間体である未環化体の生成を確認した (entry 4)。予備実験にて、単離した未環化体は酢酸中加熱還流条件において酸触媒縮合環化反応が進行し α -ピロン **8** へと収束したため、DMSO 中 MS 5Å 存在下 NaH を用いた **6** と **7** との反応後、粗生成物を酢酸中加熱還流条件に付すことで、 α -ピロン **8** を 2 段階にて 80% の収率で得ることに成功した (entry 5)。本手法を利用し、市販のフェニル酢酸誘導体から合成したベンジルケトンから、5 位アリアル基や 6 位に種々の置換基を有する α -ピロンを合成した。

第 2 章 α -ピロンからスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサンへの骨格変換反応

上記のように様々な α -ピロンの合成が可能となったため、実際に縮環型 α -ピロン **9** と DMSO 中で調製したメチリドとの反応を検討したところ、質量分析から **9** よりメチレン単位 2 個増炭した生成物が確認された (Figure 2A)。しかしながら、生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは複雑であったため、誘導体化により構造決定を行った (Figure 2B)。MOM 基導入により得た誘導体 **11** の HMQC, HMBC などの各種スペクトルデータの解析から骨格変換反応生成物はスピロ

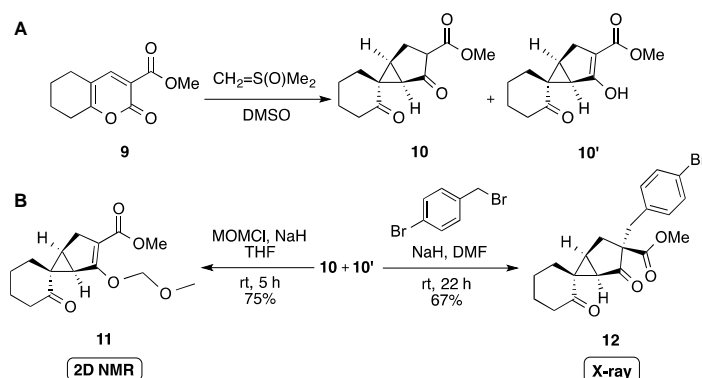


Figure 2. A) α -ピロン体の骨格変換反応. B) 構造決定のための誘導体化。

[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-シクロヘキサン]構造を有する化合物 **10** 及びその互変異性体 **10'** の混合物であると推定した。さらに **10** と **10'** の *p*-プロモベンジル化体 **12** へと導き、その X 線結晶構造解析より骨格変換反応の生成物の相対配置を含め構造を決定した。次に試薬量、溶媒の検討を行うことで **10** と **10'** の収率を 73% にまで改善し、この最適条件を用いて基質一般性の検討を行った。その結果、5, 6 位に様々なサイズの炭素環や窒素、酸素などを含むヘテロ環をもつ縮環型 α -ピロン体でも中程度から良好な収率で対応するスピロビシクロヘキサン体が得られた。また、5 位と 6 位にそれぞれ鎖状の置換基を有する非縮環型の α -ピロンでも反応が進行することを確認した。重水素化メチリドを用いた標識化実験などの結果から、本反応では炭素-炭素結合の 5 回の形成と 1 回の切断が連続して進行していると推定している。

第 3 章 5-アリアル- α -ピロンから縮環型ジヒドロフランへの骨格変換反応

α -ピロン骨格変換反応の基質一般性の検討の際に、5 位にアリアル基を有する α -ピロン **13** では、縮環型ジヒドロフラン **14** が major 体として、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン **15** が minor 体として得られた (Figure 3)。そこで、ジヒドロフラン

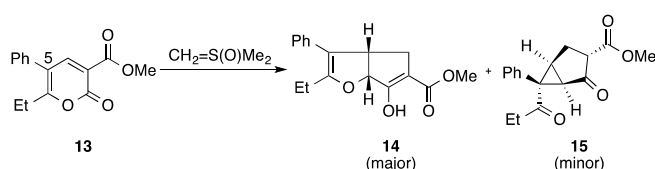


Figure 3. 5-アリアル- α -ピロン体の骨格変換反応。

ン **14** 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、溶媒として DMF を使い 0°C の条件下で反応を行うことで **14** の収率及び選択性が改善した (51%, **14** : **15** = 86 : 14)。得られた条件を用い、種々の 5-アリアル- α -ピロンに対して骨格変換反応を行い、その置換基効果、基質一般性の検討を行った。5 位アリアル基 *p* 位置置換基効果を調べたところ、電子求引性基の CF_3 , NO_2 基ではほぼ選択的にジヒドロフランが得られたが、電子供与性基の OMe 基の場合では選択性は低下した。一方、5 位 *m* 位、*o* 位置置換アリアル基を持つ基質を用いたところ、置換基の位置が選択性に大きな影響を与えることを見出した。これらを含む α -ピロンに対する骨格変換反応の収

率は、60%前後であり、ほとんどの場合において縮環型ジヒドロフラン体が唯一あるいは主生成物として得られた。さらに本反応でも第2章と同様に重水素標識化実験から反応機構の考察を行った。

審査の結果の要旨

同一反応場における一度の反応操作で複数の連続する反応の進行により生成物を与えるドミノ反応の開発は合成工程の短縮に寄与する。申請者は、クマリン誘導体と硫黄イリド反応剤“ジメチルスルホキソニウムメチリド [CH₂=S(O)Me₂]”による Corey-Chaykovsky 反応にて生成するシクロプロパン中間体を經由したドミノ反応により出発物質とは異なる骨格の生成物を与える骨格変換反応の更なる開発を目的とし、ヘテロ環化合物 α -ピロン誘導体における骨格変換反応の研究を行い、以下の結果を得た。

1. 5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- α -ピロン誘導体の合成

ケトン体とメトキシメチレンマロン酸ジメチルから既存の合成法を利用し数種の新規構造の α -ピロン誘導体を合成した。さらに、本合成法を基盤とし、DMSO 中 MS 5Å 存在下 NaH を用いた非対称鎖状ケトンであるベンジルエチルケトンとメトキシメチレンマロン酸ジメチルとの反応後、粗生成物を酢酸中加熱還流条件に付すことで、3-アルコキシカルボニル-6-エチル-5-フェニル- α -ピロン誘導体を2段階にて高収率で得る新規手法を確立した。本手法を利用し、市販のフェニル酢酸誘導体から合成した種々のベンジルケトン体から、5位にアリール基を有し6位に様々な置換基を有する α -ピロン誘導体を合成した。

2. α -ピロン誘導体からスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体への骨格変換反応

縮環型 α -ピロン体と DMSO 中で調製したジメチルスルホキソニウムメチリドとの反応を検討した。得られた生成物の誘導体化後の NMR 解析及び X 線結晶構造解析から、縮環型 α -ピロン体からスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン体を互変異性体混合物として与える骨格変換反応が進行することを明らかとした。最適化条件を用いて基質一般性の検討を行うことで、5、6位に様々なサイズの炭素環や窒素、酸素などを含むヘテロ環をもつ縮環型 α -ピロン体や5位と6位にそれぞれ鎖状の置換基を有する非縮環型の α -ピロン体でも反応が進行することを確認した。さらに、重水素化ジメチルスルホキソニウムメチリドを用いた標識化実験などの結果から反応機構の推定を行った。

3. 5-アリール- α -ピロン誘導体から縮環型ジヒドロフラン誘導体への骨格変換反応

上記反応を5位にアリール基を有する α -ピロン体に適応したところ、縮環型ジヒドロフラン体を major 体として、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン体を minor 体として与える骨格変換反応が進行した。条件検討の結果、0°C 下溶媒として DMF を用い反応を行うことによりジヒドロフラン体の収率及び選択性が改善することを明らかにした。また、5位アリール基の置換基効果を精査したところ、*p*位への CF₃、NO₂基のような電子求引性基の導入によりほぼ選択的にジヒドロフラン体が得られた。本骨格変換反応にて6位に種々の置換基を有する5-アリール- α -ピロン体から60%前後の収率で縮環型ジヒドロフラン体を得られた。

以上、申請者は α -ピロン誘導体の改良合成法の確立を行い、これまでクマリン誘導体に限定されていた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を α -ピロン体へと展開した。本研究にて見出した骨格変換反応は生物活性物質のデザイン、またドミノ反応という利点を生かすことで合成研究でのツールとしての応用が期待されるだけでなく、その生成物はユニークな骨格を有していることから学術的な観点からも興味深いものであ

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（薬学）の学位論文として価値を有するものと判断する。