



| | |
|--------------|---|
| Title | Bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類の合成と反応特異性に関する研究 |
| Author(s) | 村岡, 修 |
| Citation | 大阪大学, 1979, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/32237 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

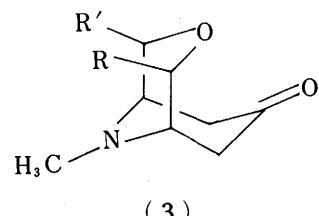
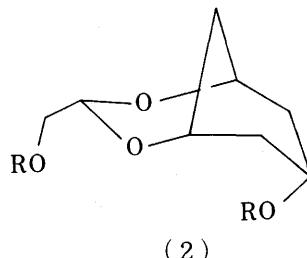
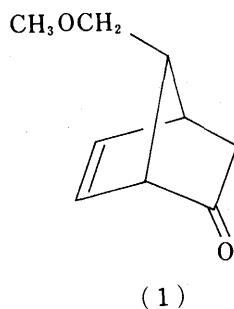
The University of Osaka

| | | |
|---------|--|---|
| 氏名・(本籍) | 村岡 | 修 |
| 学位の種類 | 薬学博士 | |
| 学位記番号 | 第 4456 | 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 54 年 1 月 12 日 | |
| 学位授与の要件 | 薬学研究科 薬品化学専攻 | |
| | 学位規則第 5 条第 1 項該当 | |
| 学位論文題目 | Bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one 類の合成と反応特異性に関する研究 | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 田村 恭光 | |
| | (副査) 教授 池原 森男 教授 枝井雅一郎 教授 北川 勲 | |

論文内容の要旨

緒論

架橋ビシクロ化合物は、分子内に厳しい配座拘束を有し、天然物合成等における立体選択的合成デザイン上有用な合成素子 (synthon) となると考えられる。例えば、Corey,¹⁾ Woodward²⁾ らによつて、bicyclo [3.2.1] heptene(1), heterobicyclo [3.3.1] nonane system(2)がそれぞれ Prostaglandin A₂, F_{2α}の合成に、また、正宗ら³⁾により、9-aza-3-oxabicyclo [3.3.1] nonane 誘導体(3)が、Laurencin合成の重要な中間体として用いられ、その有用性が認められつつある。



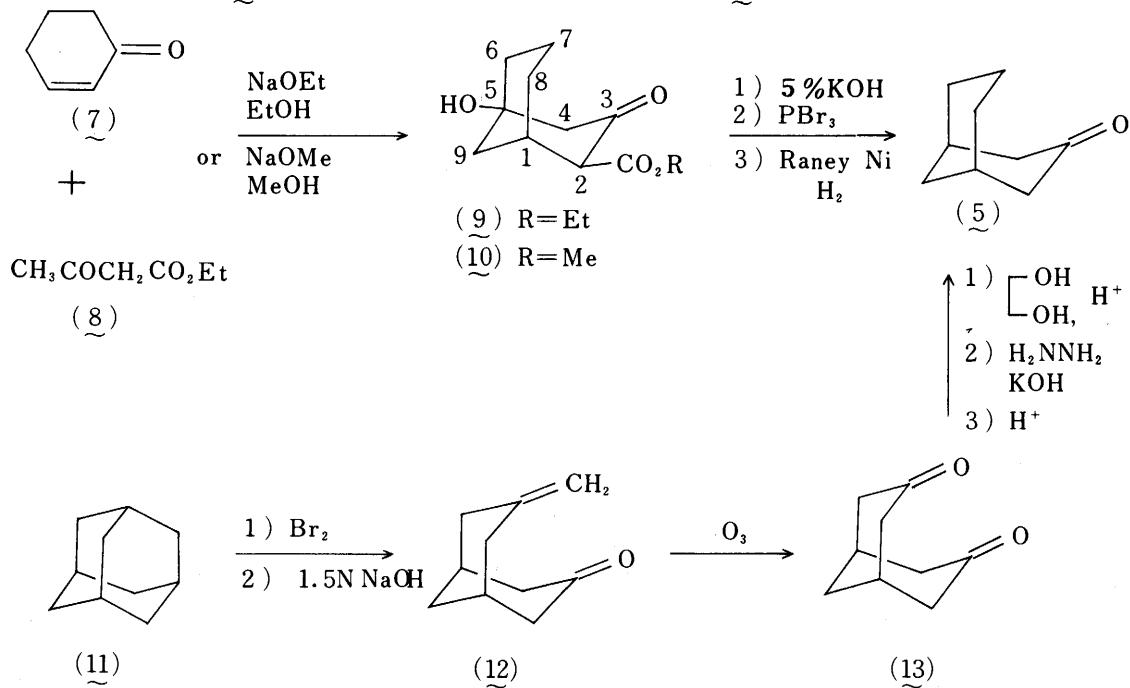
ビシクロ化合物の中でも、bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one 類 (4, 5, 6) は、殊にその厳しい配座拘束により、反応面において高い選択性を示すことが予想され、理想的な synthon になると期待されるが、合成デザインへの応用以前の問題として、過去におけるこれらに対する研究が、[3.3.1]

nonane system ($n=3$) では, adamantaneとの比較研究, また, [3. 2.1] octane system ($n=2$) では, トロパンアルカロイドとの比較研究, さらには, 一連の system における anti-Bredt 化合物の合成研究を中心に, 広範囲に行なわれているものの, その成果は, 完全とはいがたく, 反応性に関する領域にも, 多くの問題点を残している。その一因は, 基質の有する反応の特異性もさることながら, 検討材料としての, これらの系における単純な誘導体の合成が困難であること起因するものと思われる。そこで, 著者は, これらの化合物の合成面への適用の基礎的研究として, まず, bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one 類を, 簡便かつ高収率で合成する方法を種々検討し, 首尾よくその目的を達した。次に得られた 4, 5, 6 について, その反応性を種種検討したところ, 2, 3 の反応に関して, この系の興味ある反応特異性を見出したので以下簡単に述べる。

本論

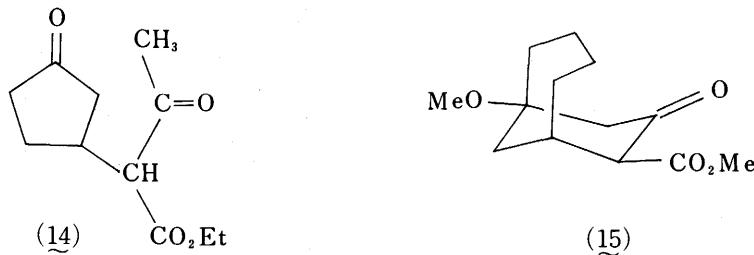
第1章 Bicyclo [3.3.1] nonan-3-one の合成

bicyclo [3.3.1] nonane 骨格の合成に関しては, 母核炭化水素が Meerwein ら⁴ によって合成されて以来, 多くの誘導体が合成されているが, 3 位のカルボニル基のみを有する bicyclo [3.3.1] nonan-3-one (5) については, 報告も少なく, また, 収率的にも満足できる方法はみあたらない。そこで, まず 5 の簡便かつ, 高収率の合成法を検討した結果, 次式の如く, cyclohexenone (7) に対するアセト酢酸エチルエステル (8) の annelation 反応, ならびにアダマンタン (11) の開裂による二通りの合成経路を



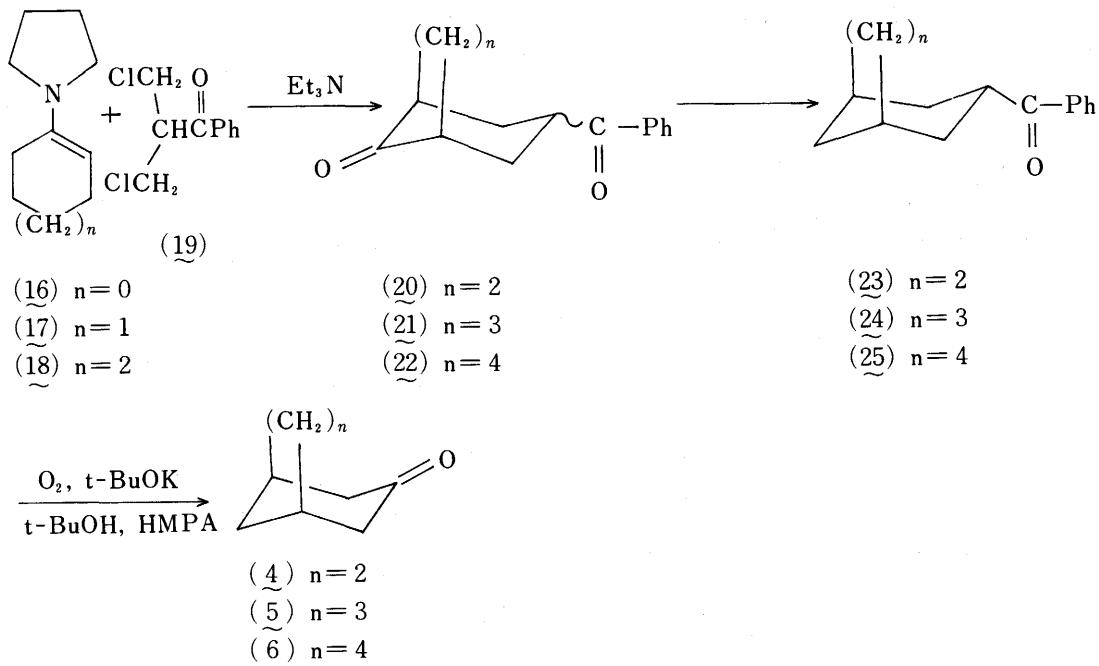
確立した。

一方、5の同族体であり、反応面において、5との比較研究に興味がもたれるbicyclo [3.2.1]-octan-3-one(4)、bicyclo [4.3.1] decan-8-one(6)の合成にannelation法の適用を試みたが、[3.2.1] octane systemでは中間体(14)のaldol反応が進行せず、また、[4.3.1] decane systemでは、予期せぬ成績体(15)を与え、目的とする4、6の合成には至らなかった。



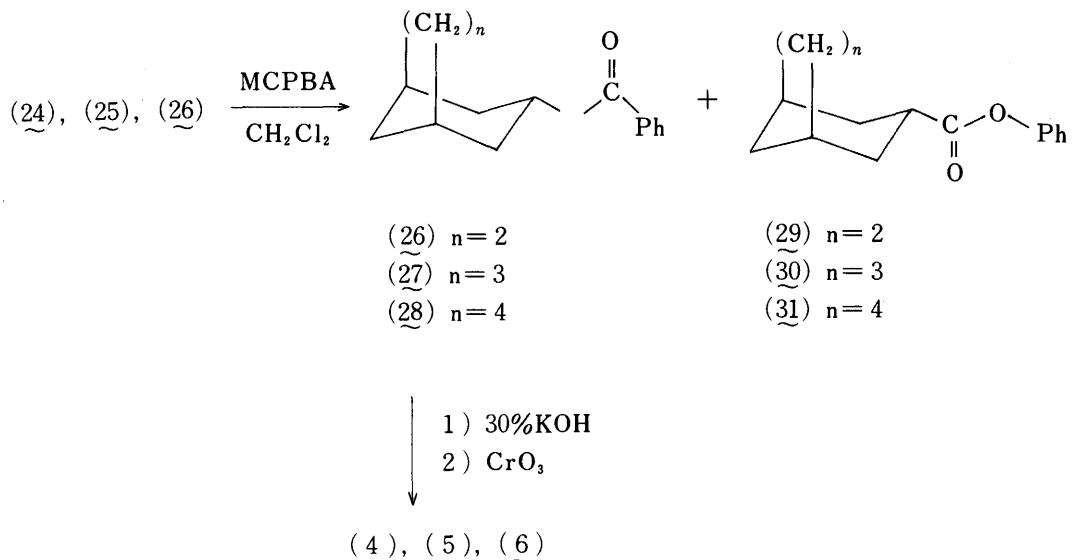
第2章 Cycloalkanoneの α, α' -Annelation

前章で合成できなかった4, 6は、次式の如く、cycloalkanoneのpyrrolidine enamine (16, 17, 18)に対する19の α, α' -annelation反応により合成した。さらに、この合成経路を5の合成に適用することによりbicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類への一般合成法を確立した。



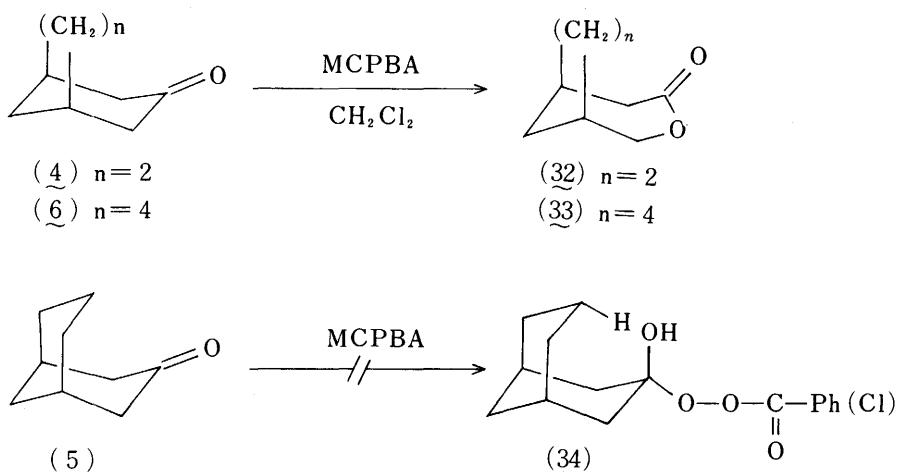
また、 α, α' -annelation付加体 (20, 21, 22) の立体化学についても $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ を用いて検討を加えるとともに、中間体として得られる bicycloalkyl phenyl ketone (23, 24, 25) について、Baeyer-Villiger酸化における転位傾向を検討した結果、類似の転位基を有する cyclohexyl phenyl ketone, isopropyl phenyl ketone に比べ、より高い選択性をもって alkyl 側が転位する事実を見出

し、これを利用することによっても効果的に、目的とするケトン体 (4, 5, 6) を得ることができた。

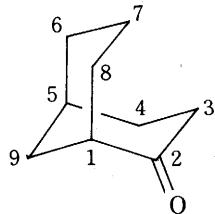


第3章 Bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類の Baeyer-Villiger 酸化

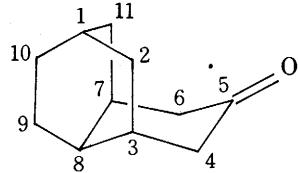
合成的に入手容易となつたbicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類 (4, 5, 6) を、立体構造の明確な非芳香族 6, 7, 8員環を具えた有機分子のsynthonとして利用する可能性検討の為、立体選択的環開裂反応、すなわち立体保持反応として Baeyer-Villiger 酸化をとりあげ過酸酸化に対する挙動を種種検討した。メタクロル過安息香酸 (MCPBA) を用いた室温における酸化では、4, 6は遅い反応速度ながらも、相当するラクトン体 (32), (33)を与えたのに対し、5では全くの原料回収に終った。この5の過酸酸化に対する異常な抵抗は、主に、7位アキシアル (endo) 水素の立体障害による反応中間体 (34)の形成阻害に基づくものと推定した。



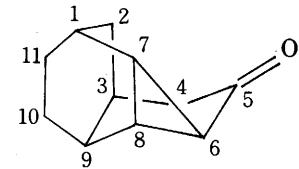
5の位置異性体であるbicyclo [3.3.1] nonan-2-one(35)および、5のシクロヘキサン環をポート型に固定したtricyclo [5.3.1.0^{3,8}] undecan-5-one(36)と、その前駆体(37)は、同条件下、相当するラクトン体をそれぞれ高収率で与え、この事実からも当初の推定の妥当性を確認した。



(35)

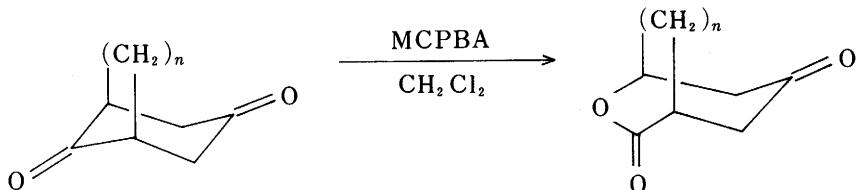


(36)



(37)

つぎに、これらモノケトン体(4, 5, 6)の酸化に対する抵抗性を利用して、bicyclo [3.2.1] octane-3,8-dione(38), bicyclo [3.3.1] nonane-3,9-dione(39), bicyclo [4.3.1] decane-8,10-dione(40)の位置選択的酸化を行なった。



(38) n = 2

(39) n = 3

(40) n = 4

(41) n = 2

(42) n = 3

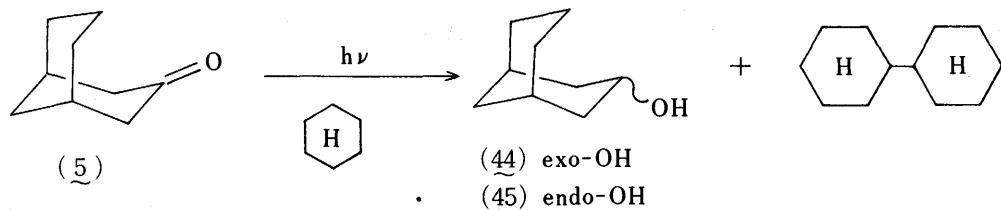
(43) n = 4

これらは中員環状ラクトンへの有用な前駆体になり得ると思われる。

第4章 Bicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類の光反応

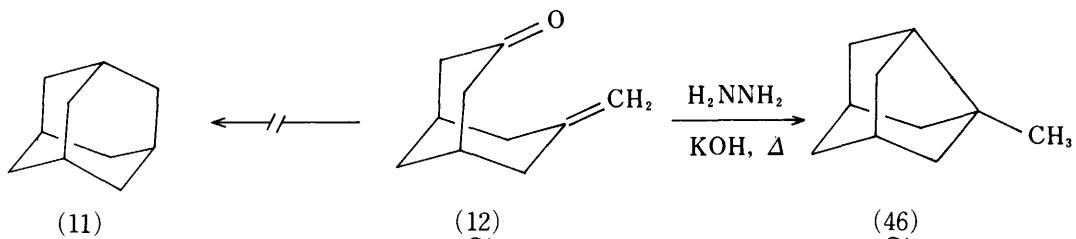
さて、5の酸化の進行の阻害は、ケトンに関して、一方の空間が開放されているにもかかわらず、背後方向が空間的に狭窄しているために起こる全く新しいタイプの立体障害に基づくもので、この系の、反応面における興味ある特異性の一つといえる。そこで、この3,7位の相互作用に基づくと思われる反応の特異性に関して種々検討を行なったところ、ラジカル反応としての4, 5, 6の光反応に関して興味ある知見を得た。

cycloalkanoneの液相中での光照射では、通常、Norrish Type I反応が起こる⁵⁾が、5はカルボニル基に近接した水素を7位に有し、分子内水素引き抜きの可能性も予想される。しかし、5のシクロヘキサン中の光照射では、Norrish Type I、または分子内水素引き抜きによるいずれの成績体も与えず、光還元により生じたbicyclo [3.3.1] nonan-3-ol (44, 45)を主成績体として与えた。

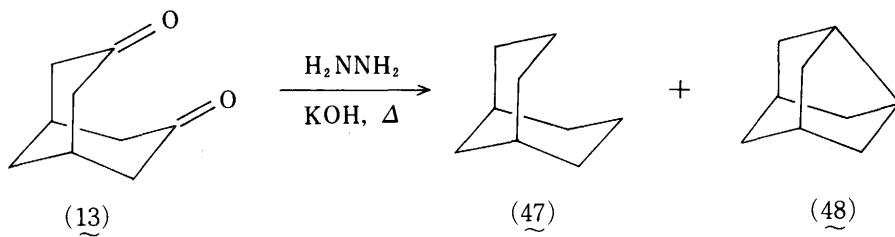


これは、このsystemがTurro⁵⁾の提唱する分子内水素引き抜きに必要な立体電子的要件のみならず、Norrish Type I反応に必要な立体的要件をも同時に欠落していることを示すもので、cyclo-alkanoneの光反応における特異例の一つとして興味深い。

第5章 3,7-Difunctionalized Bicyclo [3.3.1] nonan-3-one類のTransannular Cyclization
 さらに7位をsp²構造化した系について、3,7位相互作用を検討したところ、7-methylenecyclo-[3.3.1] nonan-3-one¹²のWolff-Kishner還元において noradamantane 骨格⁴⁶の生成を見出し、過去のadamantane生成を報告した文献⁶⁾の誤りを訂正すると同時に、生成機構の考察も行った。



また, bicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione^[13]の Wolff-Kishner還元においても, noradamantane^[48]が生成する事実を見い出し, この系の Wolff-Kishner還元においては, noradamantane骨格の生成が不可避である事実を確認した。



結論

1. cyclohexenone, adamantaneより bicyclo [3.3.1] nonan-3-oneの簡便かつ高収率の合成法及び, cycloalkanoneの α , α' -annelation反応によるbicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類の合成法をそれぞれ確立した。
 2. bicyclo [3.3.1] nonane systemにおいて, Baeyer-Villiger酸化を阻害する新しい因子の存在を指摘し, これを利用したビシクロジケトン類の選択的酸化を行ない, ビシクロ化合物から中員環状ラクトンへの変換の可能性を見出した。

3. cycloalkanoneの光反応に関して、通常起こるNorrish Type I 及び分子内水素引き抜き反応とは異なる選択的光還元反応が進行することを見出し、その立体化学を明らかにした。

4. 3,7-difunctionalized bicyclo [3.3.1] nonane類のWolff-Kishner還元において、noradamantane生成型の反応が起こる事実を明らかにし adamantane生成型を報告した過去の文献の誤りを指摘した。

引用文献

1. E. J. Corey and G. Moinet. J. Am. Chem. Soc., **95**, 6831 (1973),
2. R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest. R. Friary. G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter, and J. K. Whitesell, J. Am. Chem. Soc., **95**, 6853 (1973).
3. A. Murai, H. Murase, H. Matsue, and T. Masamune, Tetrahedron Lett., **1977**, 2507.
4. H. Meerwein and W. Schurmann, Ann., **398**, 176 (1913).
5. N. J. Turro, J. C. Dalton, K. Dawes, G. Farrington, R. Hautala, D. Morton, M. Niemczyk, and N. Schore, Acc. Chem. Res., **5**, 92 (1972).
6. M. Eakin, J. Martin, and W. Parker, Chem. Commun., **1965**, 206.

論文の審査結果の要旨

村岡君はbicyclo [3. n. 1] alkan-3-one類の合成法を確立すると共にそれらのBaeyer-Villiger酸化反応、光反応、Wolf-Kishner還元反応などについて研究し、これらbicyclo [3. n. 1] alkan-3-oneが合成中間体として興味ある特異的な反応を行うことを明らかにした。

本論文は博士論文として価値あるものと認める。