

Title	Bicyclo [3.3.1] nonane-3, 7-dione類のBaeyer-Villiger酸化
Author(s)	新子, 省悟
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32241">https://hdl.handle.net/11094/32241</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

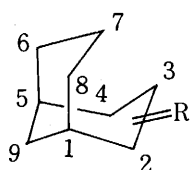
氏名・(本籍)	新 子 省 悟
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 4 4 7 9 号
学位授与の日付	昭和 54 年 2 月 8 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	<b>Bicyclo [ 3.3.1 ] nonane-3,7-dione類のBaeyer-Villiger 酸化</b>
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 北川 勲

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 緒 論

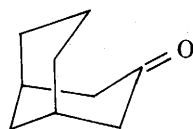
三次元構造を有する有機化合物の合成デザインにおいては、立体選択的な反応過程は必須のものである。この場合、反応自体の立体選択性を利用する場合と、基質の側に立体選択的な反応を招来する様な要因を具備させる場合とが考えられ、天然物合成等の出発物質として考える場合、後者の性質を備えた有機分子は理想的な合成素子 (Synthon) といえることができる。そう意味で厳しい配座拘束を有するビシクロ化合物は立体選択的合成デザイン上重要な synthon になり得ると考えられる。著者は、bicyclo [3.3.1] nonane system(1)が反応面において高い立体選択性をもった重要な synthon であるとの考えからこの系の合成面への応用を企図し、まず、bicyclo<sup>o</sup> [3.3.1] nonanone 類(2)を適宜に環開裂する方法を検討することにし、環開裂法として立体保持反応である Baeyer-Villiger 反応をとりあげた。bicyclo [3.3.1] nonane-3-one (3)の過酸々化に対する不活性は、この系に係る一連の特異な反応とともに、既に著者の研究室で確かめられているが、著者はこれを克服する方法の一つとして、7位への空間関与基の導入によりこの系の環開裂に成功し、この系の化合物が立体構造の明確な非芳香族6員環を備えた有機分子の synthon として利用できる可能性を明らかにすることができた。又、この方法を 9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione 系(4)に応用した結果、同様の反応様式で酸化が進行することを明らかにし、特に2位モノアルキル置換体では、site-specific な Baeyer-Villiger 酸化が $\alpha$ -アルキル化されたケトンで選択的に起こることを見出した。この9-アザ体についての知見を応用すると、例えばまだ合成例のないトクサ属植物 *Equisetum palustre* L. の主アルカロイド palustrine (5)<sup>1)</sup> の立体選択的合成の重要な synthon として9-アザ-2-モノエチル体が利

用できる可能性を示すことができた。

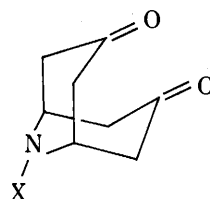


1 R=H<sub>2</sub>

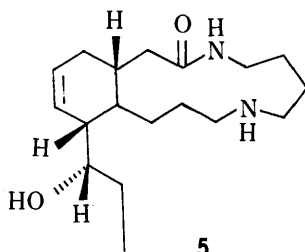
2 R=O



3



4



5

## 本 論

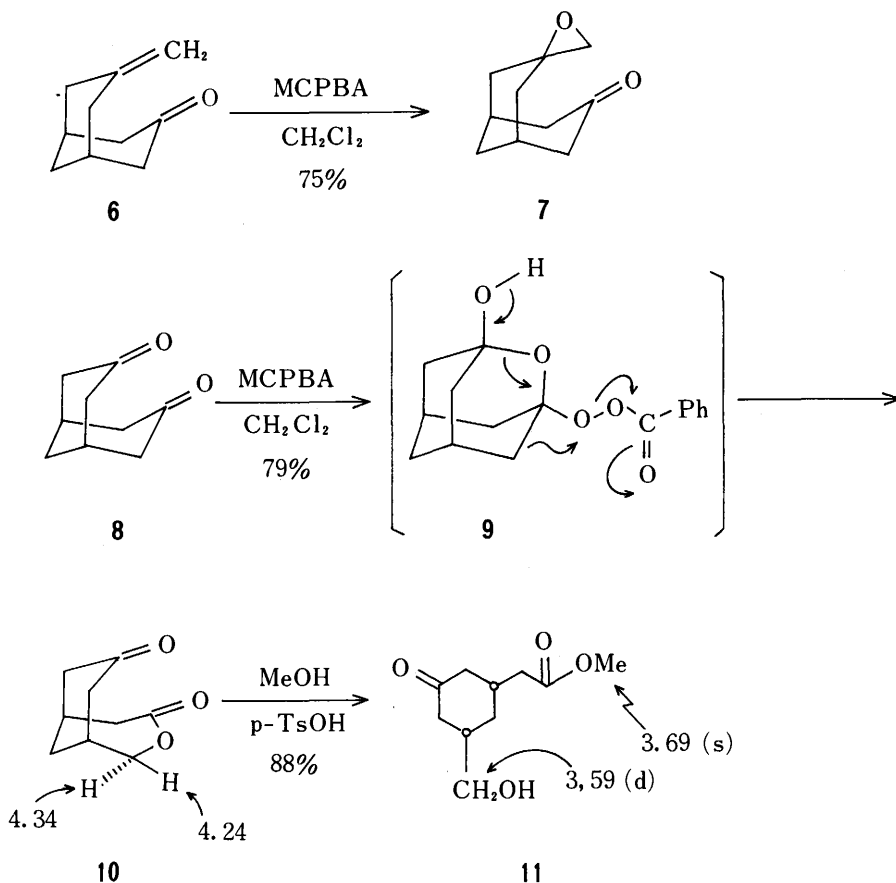
### 第1章 7位修飾 Bicyclo[3.3.1]nonane-3-one 化合物の Baeyer-Villiger 酸化

#### 第1節 Bicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dione の Baeyer-Villiger 酸化

3 の Baeyer-Villiger (B. V) 酸化に対する不活性が7位のメチレン基の立体障害のためであると考えられる<sup>2)</sup>ので、この不活性を克服するため、7位炭素の置換様式(電子的環境)を変えようと考え、7位炭素を sp<sup>2</sup> 構造化することにした。そしてまず 3-oxo 体(6)<sup>3)</sup>、(8)<sup>4)</sup> について B. V 酸化を検討した。6 ではエポキシ体(7)のみが得られ期待するラクトン体は得られなかった。次に8の B. V 酸化では79%の収率でケトラクトン体(10)が得られ、さらに(10)をメタノリシスすることにより、エステル体(11)が得られた。以上のことから 3-oxo 体について7位にカルボニル基を導入することにより、1,3-シス位に炭素側鎖が置換した6員環化合物の立体選択的合成への道をひらくことができた。

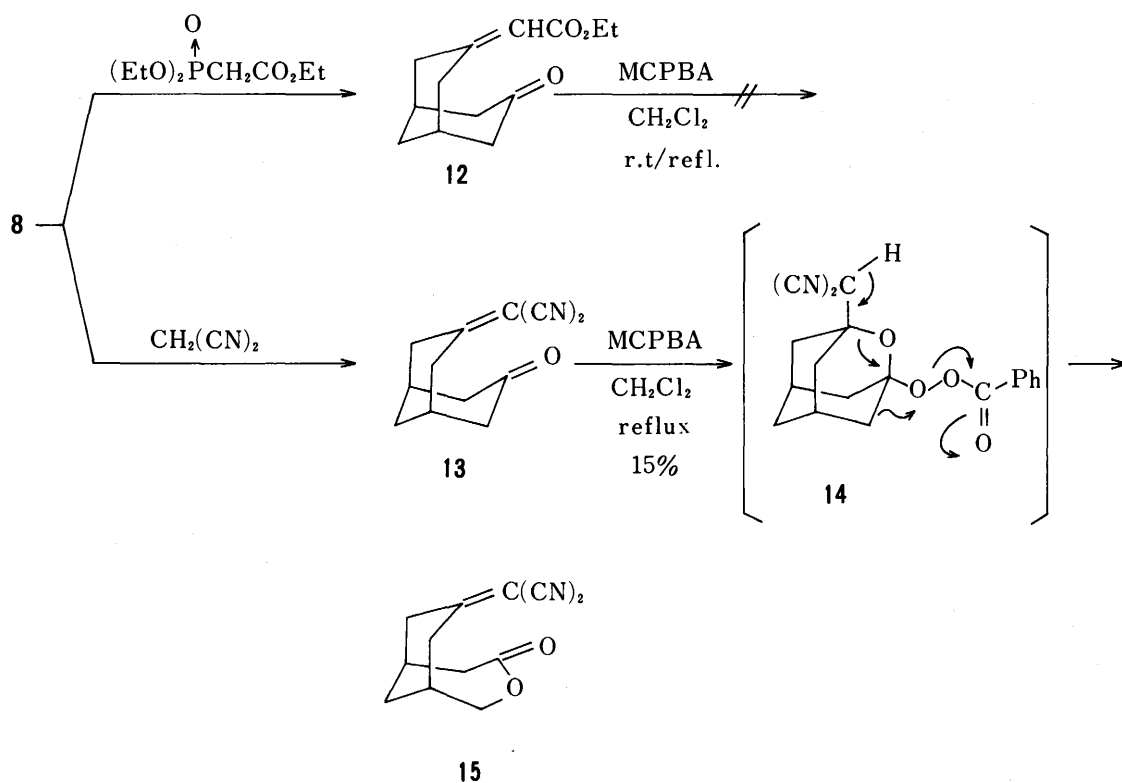
---

Baeyer-Villiger 酸化はすべて塩化メチレン溶媒中、m-クロル過安息香酸(MCPBA)を使用して行なった。



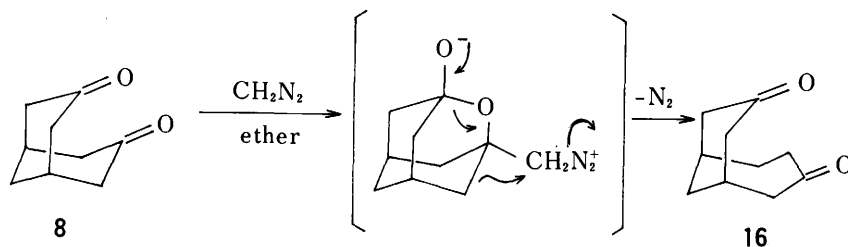
## 第2節 3,7位分極基関与による Baeyer-Villiger 酸化の考察

一般に、**8**に種々の求核試薬を反応させると、3,7位の二つのカルボニル基が互いに関与し各種の *oxadamantanol* 誘導体得られることが知られているが<sup>5</sup>、このことより**8**における B. V 酸化では、7位の分極官能基であるカルボニル基の空間的関与によって**9**の様な中間体が形成され、反応が進行したものであろうと推定した。そこでさらにこの *through-space* の分極基関与を裏付けるため**6**の類似体として7位に強分極した二重結合をふくむ 3-*oxo* 体(**12**), (**13**)についての B. V 酸化もあわせて検討した。尚、**12** **13** はそれぞれ**8**から Wittig 反応および Cope 反応によって合成した。



12は全くの原料回収に終わったが、13では溶媒還流条件下でラクトン体(15)を15%の収率で得た。アルキリデンマロノニトリルは ketone equivalent といわれており、(15)の生成も中間体として14を経由しているものと思われる。

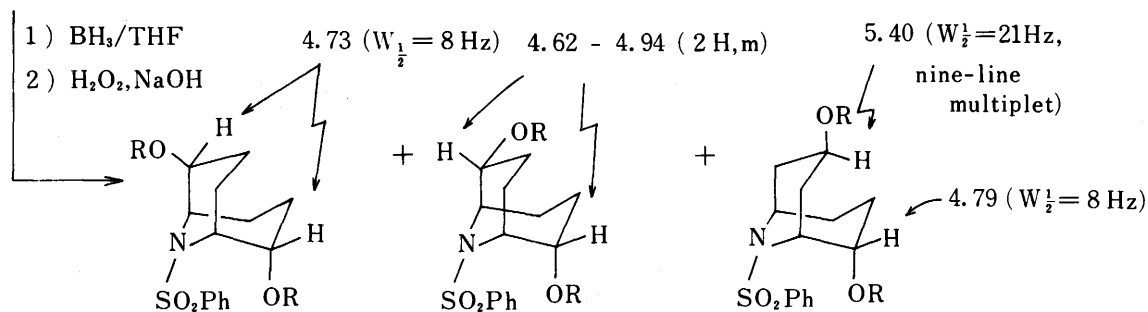
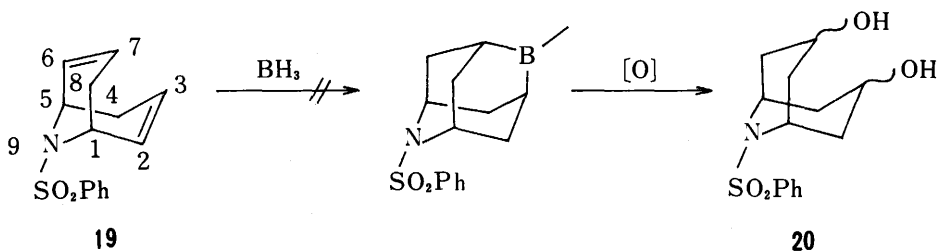
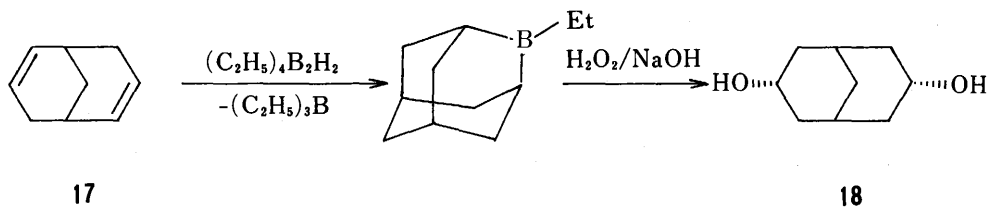
第3節 3,7位分極基関与による Bicyclo [3.3.1] nonane- 3,7-dione の選択的環拡大反応  
ジケトン(8)が nucleophile としての過酸の攻撃に対して、oxadamantanol 中間体(9)を形成するとすれば、carbonucleophile として、ジアゾメタンと8との反応でも、その関与が期待される。事実、ジアゾメタンとの反応では oxirane 高級同族体の副生は、殆んど認められず、選択的に、bicyclo [4.3.1] decane- 3,8-dione (16)が高収率で得られた。



第2章 9-Azabicyclo [ 3.3.1] nonane- 3,7-dione 誘導体の合成とその Baeyer-Villiger 酸化  
前章での知見を 9-azabicyclo[ 3.3.1] nonane 系化合物に応用すれば、2,6-cis 位に炭素側鎖が置換したピペリドン環を立体選択的に得ることができるであろうと考え、まず、いまだ合成例のない 9-azabicyclo [ 3.3.1] nonane- 3,7-dione 誘導体の合成を検討した。

#### 第1節 Cyclic hydroboration による合成の検討

bicyclo[ 3.3.1] nona- 2,6-diene (17) の hydroboration-oxidation によって、3,7-diol 体 (18) が得られることはすでに報告されている<sup>6)</sup> ので、3,7位に一挙に酸素官能基を導入する目的でこの反応を<sup>7)</sup>で行なったところ、期待する 20は全く得られず、2,6-diol 体(21)、(22)と 2,7-diol 体(23)が得られた。各異性体の構造は、その diacetate 体の N. M. R. スペクトルから決定した。この様に、cyclic hydroboration がおこらず、位置選択的に 2-exo-アルコール体を得られた理由として、著者は、ホウ素とスルホニル酸素とが関与して、攻撃が exo 側に偏るとともに、一方の環上では遅いながら 24 の様な遷移状態を経るためであろうと考えた。



21 R=H(27.5%)

R=Ac

1.81 (6 H, s)

22 R=H(14%)

R=Ac

1.99 (3 H, s)

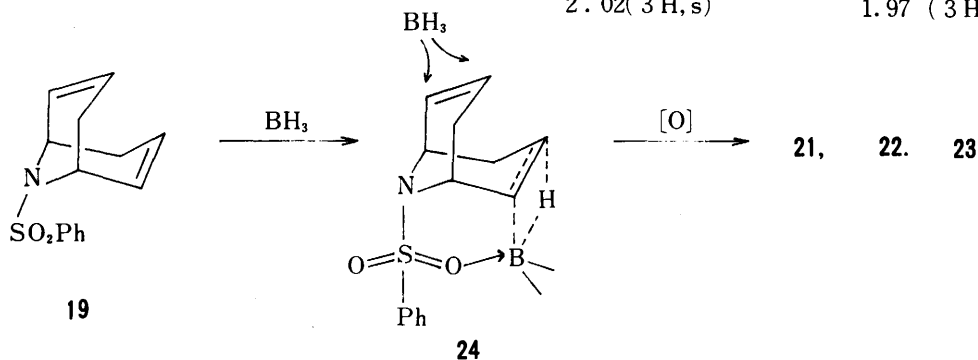
2.02 (3 H, s)

23 R=H(18%)

R=Ac

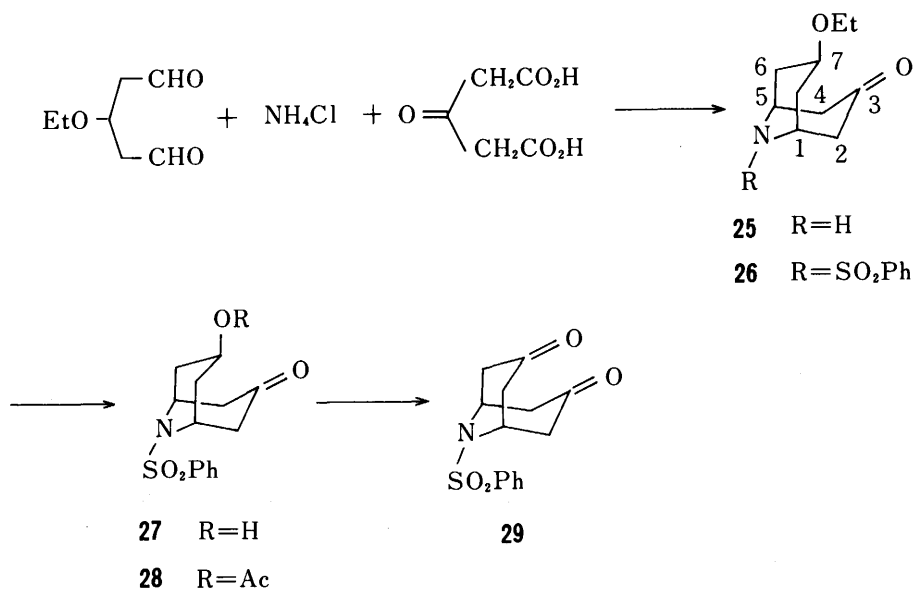
1.89 (3 H, s)

1.97 (3 H, s)



第2節 N-Benzenesulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dioneの合成とそのコンフォメーション

Stetter らの方法<sup>8)</sup>を参考にして、Robinson-Schöpf 法による合成を試みた。



β-ethoxyglutaraldehyde, 塩化アンモニウム, アセトンジカルボン酸とを pH 3~4 で反応させ得られたアミノケトン体(25)をベンゼンスルホン化して26を得,これを三臭化ホウ素で処理しケトール体(27)を78%の収率で得た。28の<sup>1</sup>H-NMRから, 25~28の7位の置換基が equatorial 配置をとっていることが判明した。27をクロム酸-ピリジンで酸化し, 目的のジケトン体(29)を80%の収率で得た。29はNMR スペクトルにおいて(Fig. 1), C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>位の equatorial 水素がδ 2.38 に doublet (J=16Hz), axial 水素がδ 2.71 に double-doublet (J=16Hz, 6 Hz) に表われていることから29が double-chair conformation をとっているものと決定した。

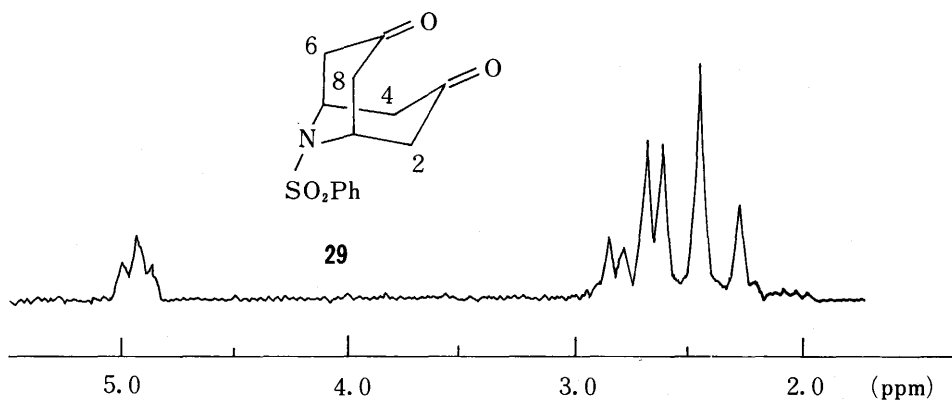
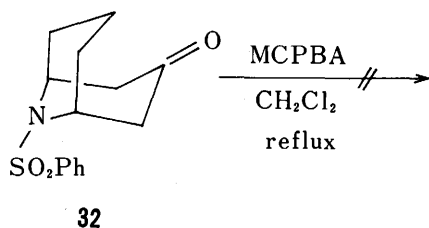
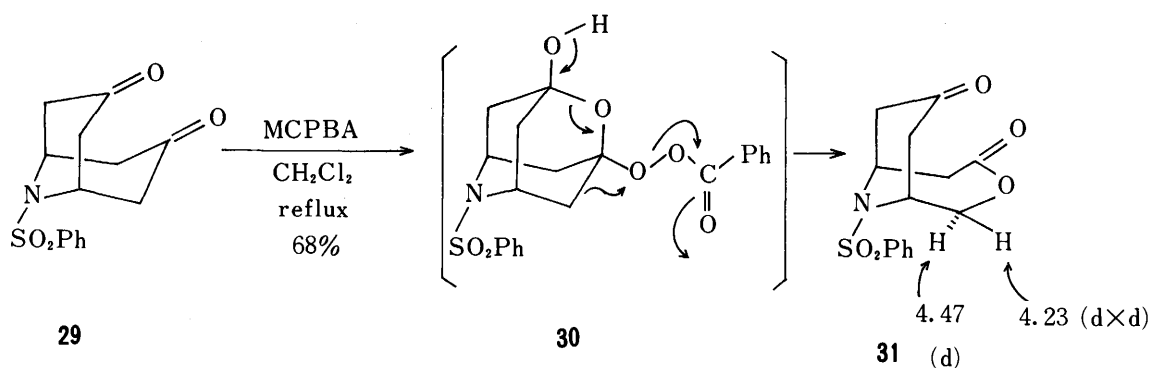


Fig.1 The nmr spectrum of compound **29**



### 第3節 N-Benzenesulfonyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione の Baeyer-Villiger 酸化

29を溶媒還流下 B. V. 酸化を行なったところ、68%の収率でケトラクトン体(31)が得られた。同様の反応条件下で、32が B. V. 酸化に対して全く不活性であったので、29の場合も、3,7位の空間関与による中間体(30)を経て反応が進行したと思われる。



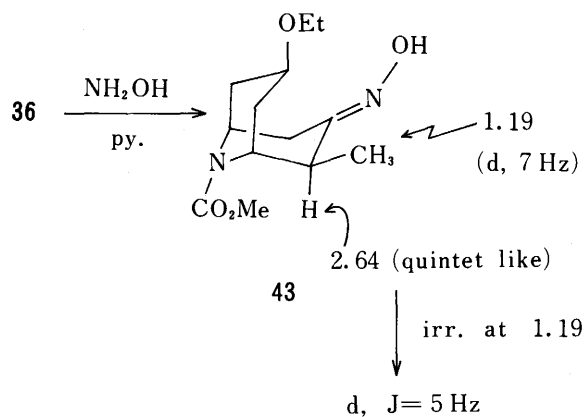
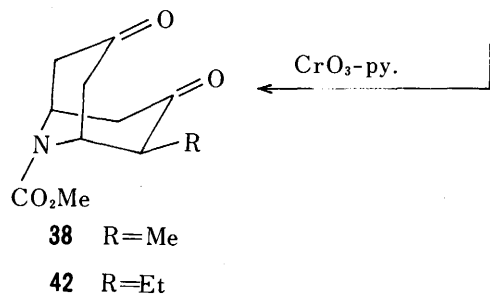
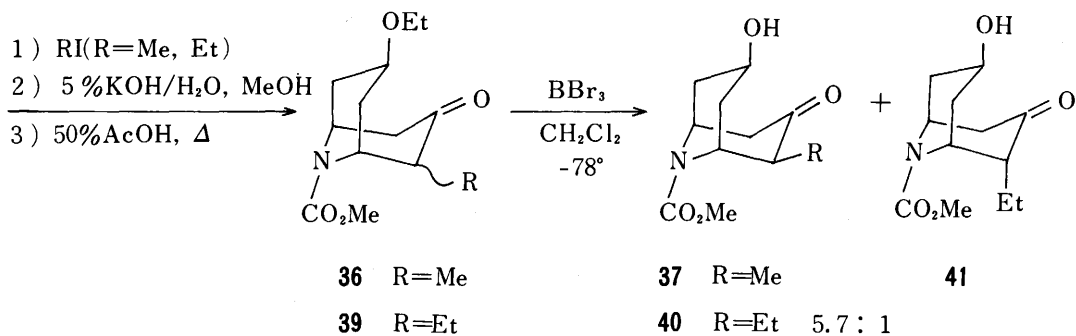
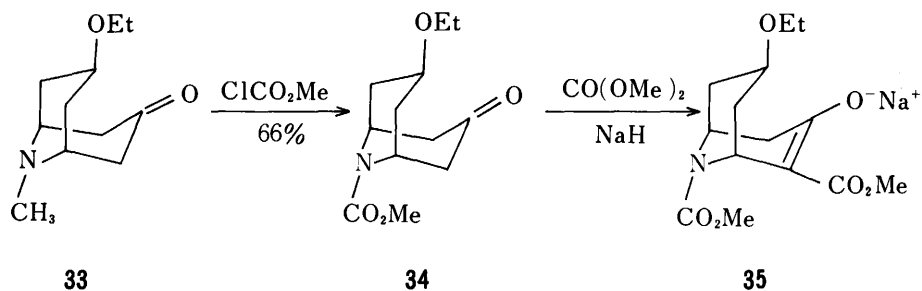
### 第3章 2-Alkyl-N-carbomethoxy-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione の合成とその Baeyer-Villiger 酸化

前章までのジケトン是对等なピペリドン環であるが、一方の環のケトンの $\alpha$ 位にアルキル基を置換させた場合、選択的に反応するか、選択性があるとしてどちらの環のケトンが反応するかは、重大な関心の集まる場所である。そこで2-alkyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione の Baeyer-Villiger 酸化における選択性を検討した。

#### 第1節 2-Methyl-, および 2-Ethyl-N-carbomethoxy-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3,7-dione の合成

##### (i) 2-メチル体の合成

文献既知の33をウレタン(34)とし(66%), 水素化ナトリウム, 炭酸ジメチルでエノレート(35)とし, 次いで THF 中, ヨウ化メチルでメチル化し, 粗生成物のまま, アルカリ加水分解後脱炭酸することにより, 2-メチル体(36)を得た(34から49%)。



**36**をオキシム化したところ、単一のオキシム体(**43**)が得られた。このものの NMR スペクトルにおいては  $\delta$  1.19 の C<sub>2</sub> 位のメチルをデカップルすることにより、C<sub>2</sub> 位のプロトンが  $\delta$  2.64 に doublet

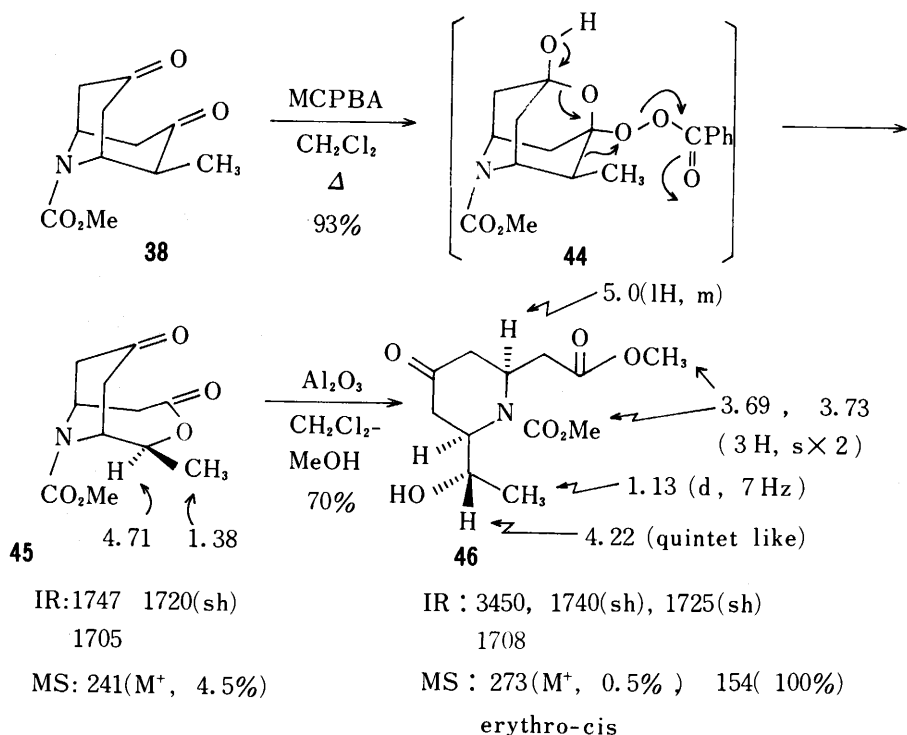
( $J=5\text{ Hz}$ )にあらわれることより、**36**のメチル基は equatorial 配置をとっているものと決定した。**36**を三臭化ホウ素と処理しケトール体(**37**)を得(84%), クロム酸-ピリジンで酸化してジケトン体(**38**)を得た(78%)。

(ii) 2-エチル体の合成

メチル体の場合と同様にして合成した。ただし**39**の三臭化ホウ素処理の際、**40**と**41**が約5.7:1の比で分離でき、Mass スペクトルとともに  $M^+$  241を示すことから、エチル基に関する立体異性体であり、さらに、**40**と**41**のオキシム体の NMR スペクトルより、**40**を equatorial エチル体、**41**を axial エチル体と決定した。

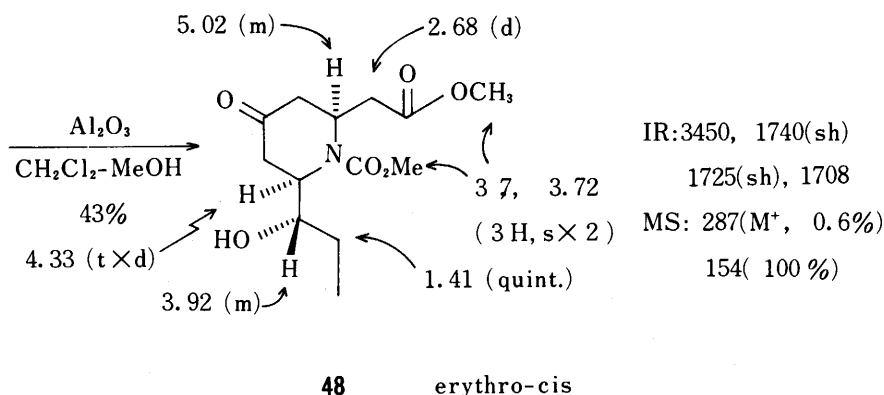
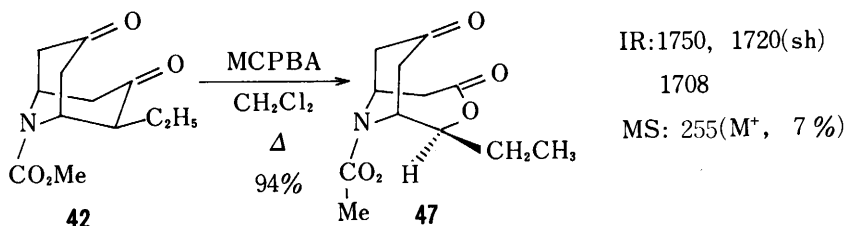
第2節 2-アルキル体(**38**), (**42**)の Baeyer-Villiger 酸化と環開裂反応

2-メチル体(**38**)を B. V 酸化したところ、単一のケトラクトン体(**45**)を93%の収率で得た。**45**の NMR スペクトルにおいて、 $\delta$  1.38 の  $C_2$ メチル基をデカップルすると  $\delta$  4.71 の  $C_2$ -H が singlet に変化することから、この B. V 酸化では、過酸が選択的にメチル基の置換したピペリドン環を攻撃し、**44**の様な中間体を経て、反応が進行したものと考えられる。次に**45**をアルミナ共存下、塩化メチレン-メタノール混合溶媒中で攪拌することにより、メタノリシス成績体(**46**)を70%の収率で得た。

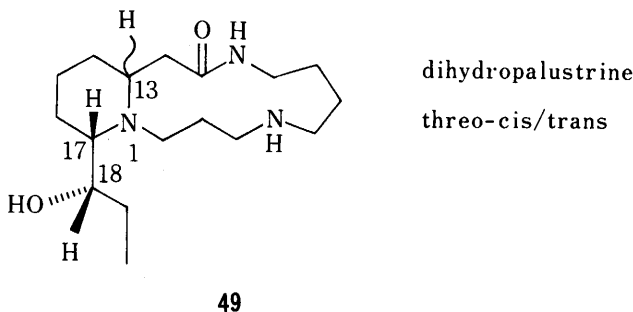


2-エチル体(**42**)も同様に B. V 酸化で単一のケトラクトン体(**47**)を94%の収率で得た。この場合もデカップル実験から、エチル基の置換した炭素が転位した構造であることが明らかになった。次に**47**をメ

タノリシスすることにより, **48**を43%の収率で得た。



最近, Eugster らはトクサ属植物 *Equisetum palustre* L. の主アルカロイドである palustrine(**5**)のジヒドロ体(**49**)の合成を報告している<sup>9)</sup>が, その方法では, threo-cis/trans の混合物が得られ, C<sub>18</sub>位の炭素側鎖の立体配置に関して必ずしも選択的合成とはいえない。46, 48は erythro-cis構造で,



2,6-cis に炭素側鎖が置換したピペリドン環を有し, **5**(threo-cis)との比較においては, C<sub>18</sub>位の水酸基に関する epimer であるがこの部分の立体配置に関しては, 異性化が可能であると考えられる<sup>10)</sup>したがって **5**のすべての不斉炭素を有する部分構造が選択的に得られたことから, **42**は **5**の立体選択的合成の重要な synthon になり得るものと考えられる。

#### 結 論

1. Baeyer-Villiger 酸化に対し, その double chair 型の故, 7位のメチレン基 ( $\overset{7}{\text{C}}\text{H}_2$ )が立体

障害になり反応が進行しない bicyclo [ 3.3.1 ] nonan-3-one 化合物の 7 位の炭素を  $sp^2$  構造 (=  $CH_2$ : **6**, =O: **8**, = $CHCO_2Et$ : **12** =C(CN): **13**,) としたものの中, **8**, **13**において, その近接した分極官能基による oxadamantane 中間体形成が反応の加速因子となり Baeyer-Villiger 酸化が進行することを見出した。

2. N-Benzenesulfonyl-9-azabicyclo [ 3.3.1 ] nonane-3,7-dione (**29**)の Baeyer-Villiger 酸化が, homocyclic なジケトン(**8**)と同様の反応様式で進行することを明らかにした。
3. 1,2の結果を利用し, 2-alkyl-N-methoxycarbonyl-9-azabicyclo [ 3.3.1 ] nonane-3,7-dione (**38**), (**42**)の Baeyer-Villiger 酸化を行なったところ, site-specific に酸化が進行し, 一方的に**45**, **47**を与えることを明らかにした。

#### 引用文献

- 1) C. H. Eugster, *Heterocycles* **4**, 51 (1976).
2. T. Momose, O. Muraoka, S. Atarashi and T. Horita, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **27**, 222 (1979).
3. H. Hamill, A. Karim and M. A. McKervey, *Tetrahedron*, **27**, 4317 (1971).
4. H. Stetter and P. Tacke, *Chem. Ber.*, **96** 694 (1963).
5. H. Setter, J. Gärtner and P. Tacke, *ibid*, **99**, 1435 (1966).  
H. Stetter and J. Lennartz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1807.  
J. Cable and J. K. MacLeod, *Aust. J. Chem.*, **26**, 2147 (1973).  
R. Yamaguchi, K. H. Yang and M. Kawanishi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 673 (1973).
6. B. M. Mikhailov, T. A. Shchegoleva and E. M. Shashkova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1975**, 980[C. A., **83**, 79312 y (1975)].
7. C. Ganter and R. E. Portmann, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2069 (1971).
8. H. Stetter and R. Mehren, *Liedigs Ann. Chem.*, **709**, 170 (1967).
9. E. W. Schaer and C. H. Eugster *Helv. Chim. Acta*, **61**, 928 (1978).
10. E-W. Au-Yeung and I. Fleming, *Chem. Commun.*, **1977**, 81.  
H. Loibner and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 417 (1977).

#### 論文の審査結果の要旨

Bicyclo [ 3.3.1 ] nonane-3-one 化合物は 7 位の  $>CH_2$  基の立体障害のため Baeyer-Villiger 酸化を起さないことが報告されているが, 新子君はこの化合物の 7 位の  $>CH_2$  基を  $>C=O$  基,  $>C=C$  基に代えると Baeyer-Villiger 酸化が進行することを見出すと共に, この方法が 2-alkyl-N-methoxycarbonyl-9-azabicyclo [ 3.3.1 ] nonane-3,7-dione の site-specific な Baeyer-Villiger

酸化にまで拡張できることを明らかにして、これらの化合物の Baeyer-Villiger 酸化が合成化学的に有用であることを示した。以上の業績は学位論文に値するものと認める。