

Title	β -ケトスルホキシドを用いた炭素炭素結合形成反応に関する研究
Author(s)	上西, 潤一
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32772
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

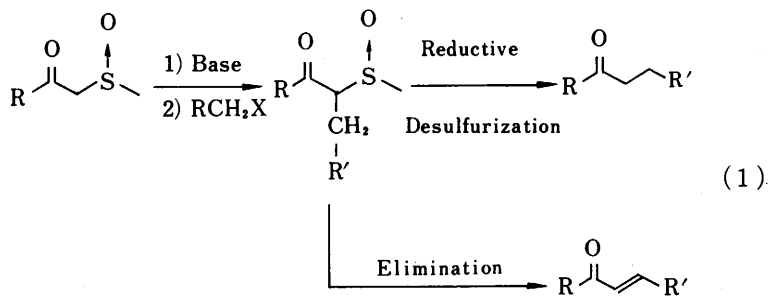
氏名・(本籍)	上 ^{うえ} 西 ^{にし} 潤 ^{じゆん} 一 ^{いち}
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 2 5 0 号
学位授与の日付	昭和 56 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	β -ケトスルホキシドを用いた炭素炭素結合形成反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲

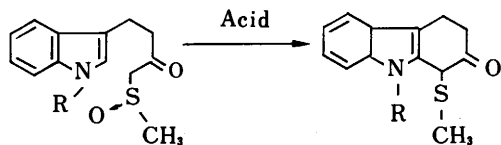
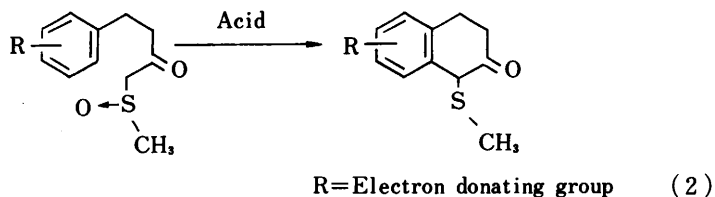
論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

β -ケトスルホキシドは、1) 安定な α -モノアニオン及び α, γ -又は α, α' -ジアニオンを生成する、2) スルフィニル基が酸性条件下容易に Pummerer 反応をおこす、3) スルフィニル基が非対称中心となる、4) スルフィニル基は容易に還元式的又は酸化式的に除くことができるなどの特性を有することが考えられ、合成化学的に興味を持たれる化合物である。 β -ケトスルホキシドのこれらの性質を利用した合成反応としては次のような反応が知られている。即ち β -ケトスルホキシドの α -モノアニオンのアルキル化、続いてスルフィニル基の脱硫によるケトン¹⁾ やエノン²⁾ の合成法 (式(1))、芳香環を有する β -ケトスルホキシドの Pummerer 反応による分子内閉環反応³⁾ (式(2)) がその代表的なものである。

然し乍ら β -ケトスルホキシドの上記性質のうち α, α' -ジアニオンを作る性質や非対称中心となる性質の合成化学的な研究についてはこれまで報告がない。





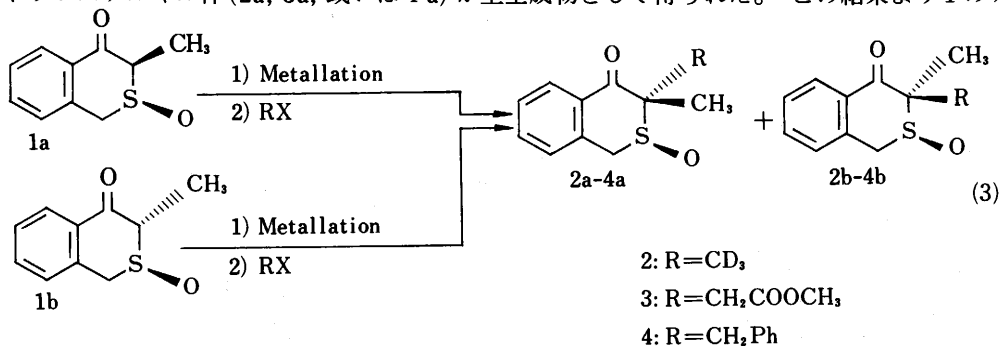
著者はこのような背景のもとに β -ケトスルホキシドの新しい合成化学的利用をはかる目的で本研究を行った。その結果 β -ケトスルホキシドの α -アニオンのアルキル化の立体化学(第1章), 続いて α , α' -ジアニオンの反応性とその立体化学(第2章)を明らかにすると共に, β -ケトスルホキシドの酸性条件下におけるPummerer中間体を用いる新しい炭素炭素結合形成反応の確立(第3章)に成功した。以下本研究の概要を述べる。

第1章 5, 6員環状 β -ケトスルホキシドの α 位アルキル化の立体化学

環状 β -ケトスルホキシドの α -アニオンのアルキル化反応に於て, 6員環状の β -ケトスルホキシドである3-methylisothiochroman-4-one 2-oxide(1)及び2-methylthian-3-one 1-oxide(8)ではアルキル基がS \rightarrow Oボンドに対してトランス*に, また5員環状の β -ケトスルホキシドである2-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-one 1-oxide(10)ではアルキル基がシスに共に高い立体選択性をもって導入されることがわかった。

6員環状 β -ケトスルホキシド1及び8の α -アニオンのアルキル化

cis(1a)及びtrans-3-methylisothiochroman-4-one 2-oxide(1b)**をそれぞれ無水THF中アニオンとし CD_3I , $BrCH_2COOCH_3$ 、或いは $PhCH_2Br$ によりアルキル化するとTable Iに示すごとくトランスアルキル体(2a, 3a, 或いは4a)が主生成物として得られた。この結果より1のアルキル化



* 以下トランス シスの表示はすべてS \rightarrow Oボンドに対する立体表示である。

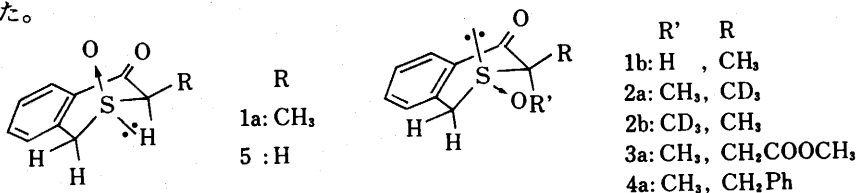
** 1a (mp.158-9°)と1b (mp.104-5°)は相当するスルフィド体3-methylisothiochroman-4-oneの酸化により得られた1aと1bの混合物から分別再結晶を行って得た。

反応は出発物質の立体化学 (シス, トランス) や対金属カチオンの種類に関係なく立体選択的に進行してトランスアルキル体を与えることがわかった。

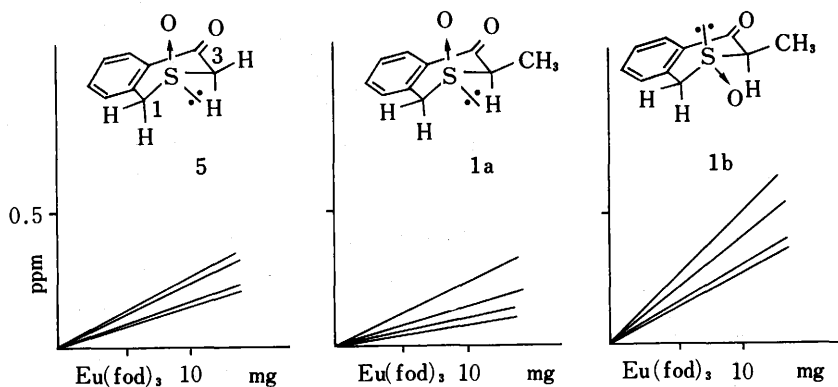
Table I. Alkylation of 1 with Alkyl Halides

Substrate	Base	RX	Product	Ratio $\frac{a}{a+b}$ (%)	Yield (%)
1a	nBuLi	CD ₃ I	2a+2b	90	55
1b	nBuLi	CD ₃ I	2a+2b	91	51
1a	NaH	CD ₃ I	2a+2b	90	61
1b	NaH	CD ₃ I	2a+2b	89	59
1a	KH	CD ₃ I	2a+2b	89	75
1b	KH	CD ₃ I	2a+2b	90	79
1a+1b	NaH	BrCH ₂ COOEt	3a	100	69
1a+1b	NaH	BrCH ₂ Ph	4a	100	75

これらの化合物 1~4 及び isothiochroman-4-one 2-oxide(5) の立体構造は ¹H NMR により次の如く決定された。



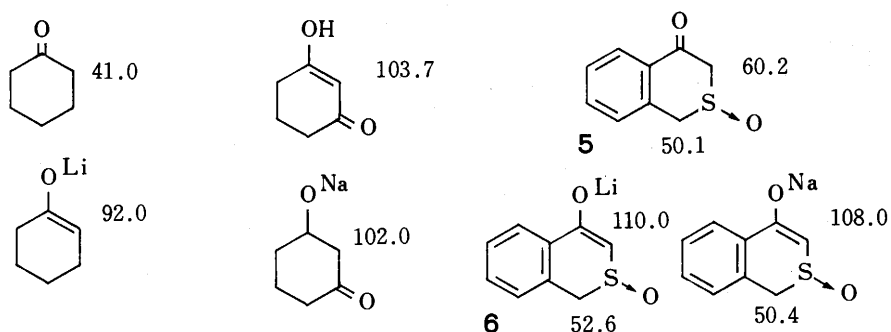
即ち, 5 の両 1, 3 エクアトリアル水素に約 2 Hz の遠隔スピン結合が観察されることより 5 はブソイドチェア型構造であると決定した。そして 5 の ¹H NMR に Eu(fod)₃ を添加したところの両 1, 3 エクアトリアル水素は下図に示すとおり対応する両 1, 3 アキシアル水素より早くシフトすることから S→O ボンドのシス側に位置することがわかった⁴⁾。化合物 1~4 の構造も同様に Eu(fod)₃ を用いた ¹H NMR を用いて決定した。そのうち 1a と 1b のシフトについて下図に示す。S→O ボンドの方向



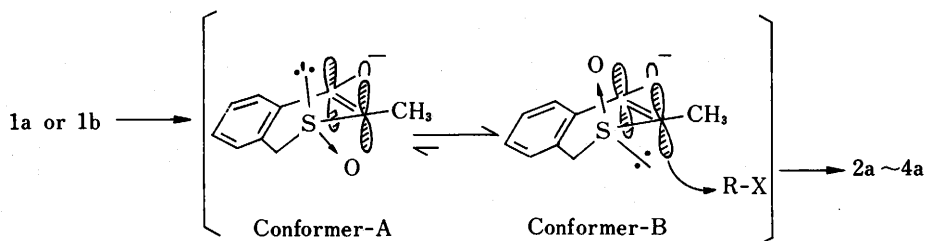
Sulfoxide 0.20±0.01mmol in CDCl₃, 0.4ml

については下図の中で5と1a, 及び1bのシフトの傾きに見られるようにS→Oボンドがエクアトリアルに位置する場合の傾きがアキシャルに位置する場合より約2倍大きいことから容易に区別できた。次に中間体アニオンの構造を知るために5のLiアニオン(6)とNaアニオン(7)の¹³C NMRを測定した結果, 6,7はいずれもエノレート構造を有することが結論された。5,6,7及び関連ケトンとエノレートアニオンの¹³C NMRの結果をTable IIに示す。¹³C NMRに於て一般にケトンのα炭素は35~65ppmに現れるがこの炭素はエノレート構造では90~120ppmにシフトする^{5,6)}。5の3位炭素は60.2ppmに現れ, 6及び7の3位炭素では110.0及び108.0ppmにシフトすることから6及び7はエノレート構造であると考えられる。

Table II. ¹³C Chemical Shift for α-Carbon of 6-Membered Cyclic Ketone and its Enolate



この実験結果より1のアルキル化反応についてエノレートアニオンを経て進行するとすればアルキル化の反応機構を次のように説明できる。

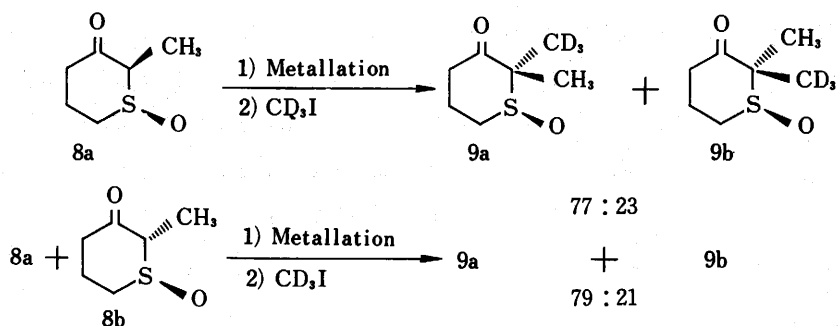


即ち1a及び1bは塩基により同一のエノレートアニオンとなるが, 優位コンホマーBに対しS→Oボンドの逆側よりアルキルハライドが攻撃し有利なプソイドチェアー型遷移状態⁷⁾を経てトランスアルキル化体を与えたものと考えられる。

次に1のアルキル化反応と同様に2-methylthian-3-one 1-oxide(8)のLiアニオンをCD₃Iを用い重メチル化反応を行った。その結果シス体8aからも8aとトランス体8b*の混合物からも共にトランス重メチル化体(9a)が主生成物として得られた。この8,9の立体構造は1~4の立体構造の決定と同様

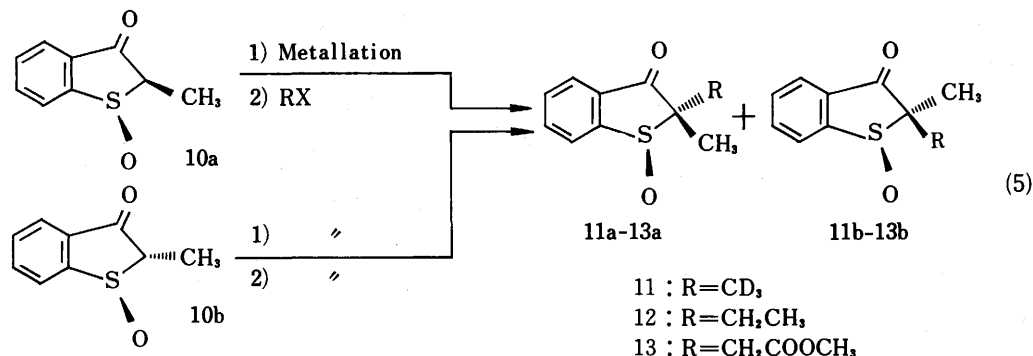
* 8は2-methylthian-3-oneを酸化することにより, シス, トランスの混合物で得られる。このうち8aのみがn-hexaneより結晶 (mp 95~7°) として単離できた。

の方法で決定した。



5員環状β-ケトスルホキシド10のα-アニオンのアルキル化

cis(10a)及びtrans-2-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-one 1-oxide(10b)*の各種金属アニオンをCD₃I及び他のアルキルハライドと反応させた結果をTable IIIに示す。



10~13の立体構造については1~4の構造決定と同様の方法で決定した。

Table III. Alkylation of 10 with Alkyl Halides

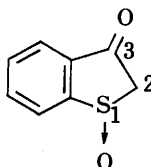
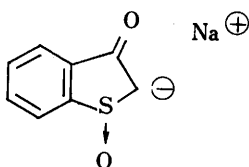
Substrate	Base	RX	Product	Ratio $\frac{b}{a+b}$ (%)	Yield (%)
10a	nBuLi	CD ₃ I	11a+11b	82	69
10b	nBuLi	CD ₃ I	11a+11b	83	65
10a	NaH	CD ₃ I	11a+11b	85	70
10b	NaH	CD ₃ I	11a+11b	86	82
10a	t-BuOK	CD ₃ I	11a+11b	90	87
10b	t-BuOK	CD ₃ I	11a+11b	90	84
10a+10b	nBuLi	CH ₃ CH ₂ I	12a+12b	86	67
10a+10b	NaH	CH ₃ CH ₂ I	12a+12b	90	70
10a+10b	NaH	BrCH ₂ COOEt	13a	100	86

* 10b (mp 91~3°)は2-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-oneを酸化して得られた10aと10bの混合物からn-hexaneにより結晶化して得られた。一方、この母液を濃縮することにより油状の10aが得られた。

Table IIIの結果からアルキル化反応はすべての場合にシス側から優先しておこり、その出発物質の立体化学(シス, トランス)には依存しないことがわかった。また立体選択性についてはLi<Na<Kの順で立体選択性が増大し、導入されるアルキル基が大きくなるに従って増加することがわかった。

次に中間体アニオンの状態を知る為にbenzo[b]-thiophen-3(2H)-one 1-oxide(14)及びそのNaアニオン(15)の¹³C NMRを測定した結果、14と15両者共SP³構造をとっていることが結論された。即ち14は62.0ppmにC₂炭素の化学シフトを、またJ_{C₂-H}143Hzを示し、これらはSP³構造に起因すると考えられる。15ではC₂炭素の化学シフト(49.8 ppm)が約12ppm高磁場シフトしていることより電荷の局在したSP³構造をとっていることが推論され、このことは15のJ_{C₂-H}の値(138Hz)が14のC₂炭素のJ_{C₂-H}の値とほぼ等しいことから裏付けられる⁹⁾。10のアニオンも15の場合と同じくピラミダールなアニオン構造をとっていると考えられ、従って10のアルキル化反応はこのアニオンにアルキルハライドが攻撃しシスアルキル化体11b~13bを与えたものと推定される。

¹³C Chemical Shift and Coupling Constant of 14 and 15.

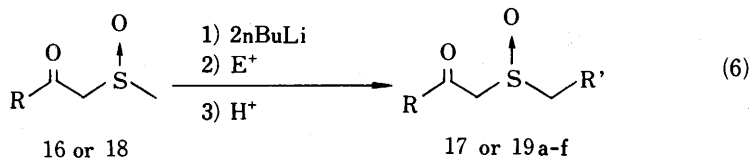
		
C-2 ppm	62.0	49.8
J _{C₂-H} (Hz)	143	138

第2章 β-ケトスルホキシドのα, α'-ジアニオンの反応と立体化学

β-ケトスルホキシドのα, α'-ジアニオンのアルキル化反応がα'位におこることを明らかにすると共に、isothiochroman-4-one 2-oxide(5)に於てアルキル化反応が立体選択的にトランスにおこることを明らかにした。

鎖状β-ケトスルホキシドのα, α'-ジアニオンの反応

Acetyl methyl sulfoxide (16, R:CH₃)を常法⁹⁾に従って無水THF中2当量のnBuLiを用いてジアニオンとした後PhCH₂Brと反応させると43%の収率でα'位にベンジル化された17(R:CH₃)が得られた。またphenacyl methyl sulfoxide (18, R:Ph)のジアニオンを用いて各種の親電子試薬との反応を行い19_{α-f}(R:Ph)を得た。



これらの結果をTable IVに示す。これらの結果から、β-ケトスルホキシドのアルキル化反応はスルフィニル基の隣接α炭素上でおこり、アルキルハライド、アルデヒド、ケトン、シッフ塩基、エステル、α, β-不飽和ケトン等と収率よく反応することがわかった。

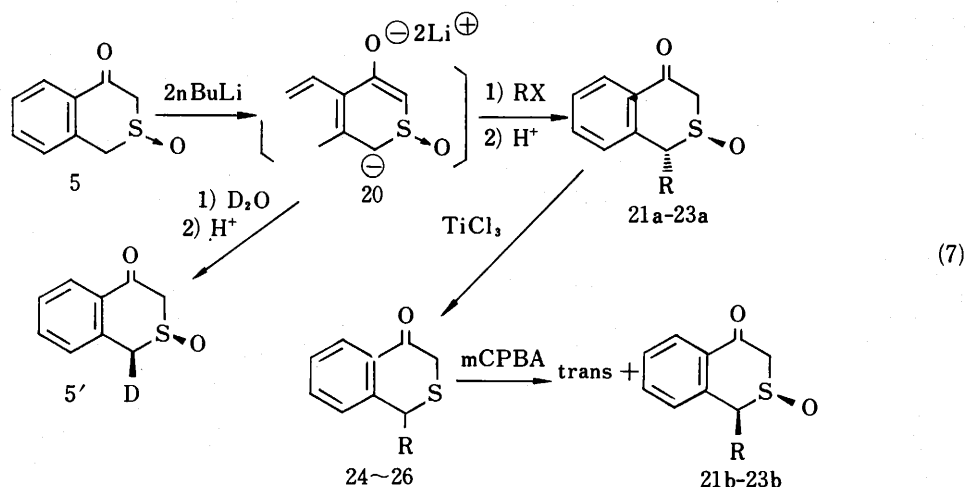
6員環状β-ケトスルホキシド5のジアニオンを用いたアルキル化の立体化学

β-ケトスルホキシド5を2倍当量のnBuLiでジアニオン(20)にしたのち、これをCH₃I, C₂H₅I及

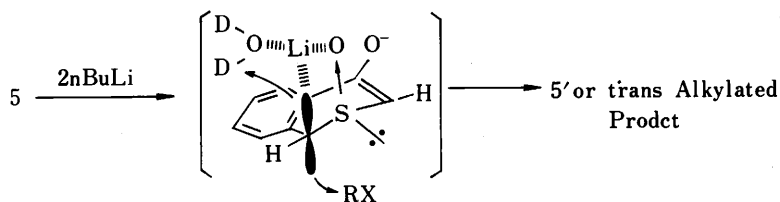
Table IV. Reaction of dianion of 16 or 18 with electrophiles

Substrate	Electrophile	Product	R'	Yield (%)
R: CH ₃ , 16	PhCH ₂ Br	17	-CH ₂ Ph	43
R: Ph 18	PhCH ₂ Br	19a	-CH ₂ Ph	95
18	Ph ₂ CO	19b	-C(OH)Ph ₂	70
18	PhCHO	19c	-CH(OH)Ph	71
18	PhCH=NPh	19d	-CHPhNPh	75
18	PhCOOEt	19e	-COPh	52
18	PhCOCH=CHPh	19f	-C(OH)PhCH=CHPh	75

び PhCH₂Br と反応させるとトランスアルキル体 21_a~23_a が単一生成物として得られることを確認した。一方 20 と D₂O との反応はシス側に重水素化された 5' のみを与えた。以上の結果から、これら 20



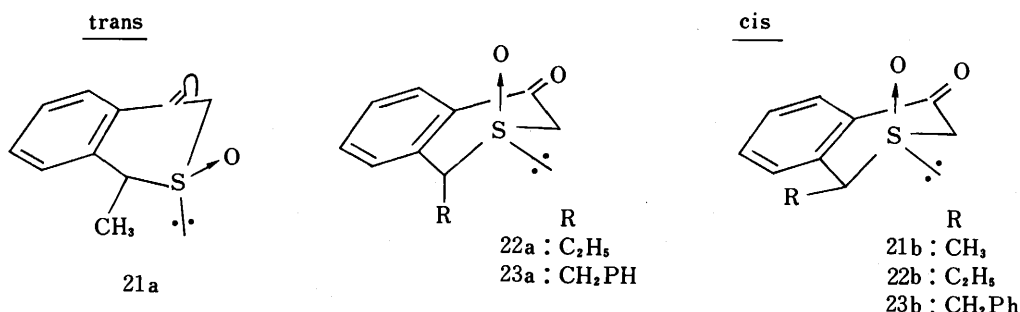
の立体選択的アルキル化反応は下図に示す如く既に詳細に研究されているスルホキッドの α 位 Li⁺アニオンの立体選択的反応機構⁹⁾ でよく説明される。



得られた 1 位アルキル置換 isothiochroman-4-one 1-oxide 類の立体構造を明らかにするためにトランスアルキル体 21_a~23_a より上記 (式 7) に掲げた経路で対応するシス体 21_b~23_b を合成しこれら

の NMR を測定した結果次の如く決定された。

Structures of 1-Alkylisothiochroman-4-one 1-oxide Deriv.



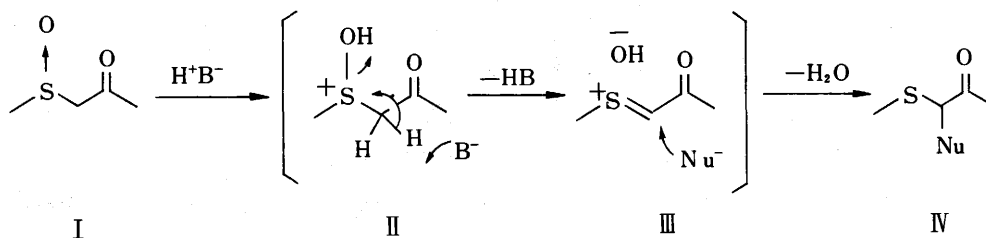
第3章 β-ケトスルホキシドの Pummerer 反応中間体を利用した反応と合成

及川, 米光は芳香環を有する β-ケトスルホキシドを Pummerer 反応条件下に分子内で閉環させる (p. 255 式(2)参照) ことを報告した³⁾が, 著者はこの反応を β-ケトスルホキシドと芳香族化合物との分子間反応に拡張することに成功し, またこの反応を用いて isothiochroman, oxindol, 1, 4-dihydro-3(2H)-isoquinolinone の優れた合成法を確立した。

β-ケトスルホキシドの Pummerer 反応中間体を利用した分子間反応

β-ケトスルホキシドの Pummerer 反応は次図に示したような機構で進行すると考えられ, この場合アシルチオニウムカチオンⅢに対して用いた酸の共役塩基 B⁻ や副生した水の OH⁻ など反応系内に存在するより求核性の強い求核種の攻撃が優先する¹⁰⁾。及川, 米光はⅢと強い電子供与基を有する芳香環との分子内反応がⅢと他のより強い求核種との分子間反応に優先しておこることを発見した³⁾。著者はこの反応をⅢと芳香環との分子間反応に拡張することを考え次の点に留意し, 反応条件に改良を加えた。

1. 反応系中の強い求核種の存在をできるだけ抑制するため求核性の小さい共役塩基(B⁻)を持つ無水の pTsOH を用いた。
2. 反応で生成する水を共沸により除くなど水の関与する副反応を抑制した。



この結果、次に述べるようにⅢと芳香環との分子間反応に成功した。即ち、ethyl methylsulfinylacetate(27)を2倍当量の無水pTsOHの存在下各種芳香族化合物28_{a-h}をそれ自身もしくはClCH₂CH₂Clを溶媒として共沸脱水しながら約1時間反応させるとα-メチルチオ酢酸基が芳香環に導入された化合物29_{a-h}がTable Vに示す収率で得られた。

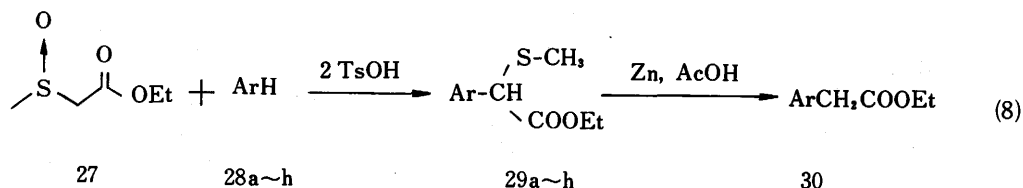









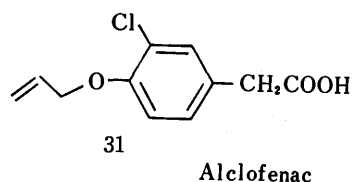


Table V. Pummerer Reaction of 27 with Aromatic Compounds 28a-h.

Substrate 28	Solvent	Time (hr)	Product	Yield (%)	Substituted position
a 	—	1	29a	88	—
b 	—	1	29b	89	p and o
c 	—	1	29c	60	p and o
d 	—	0.5	29d	56	α
e  isoBu	(CH ₂ Cl) ₂	1	29e	58	p
f  Cl	(CH ₂ Cl) ₂	1	29f	74	
g  CH ₃	(CH ₂ Cl) ₂	1	29g	55	—
h 	(CH ₂ Cl) ₂	0.6	29h	62	α

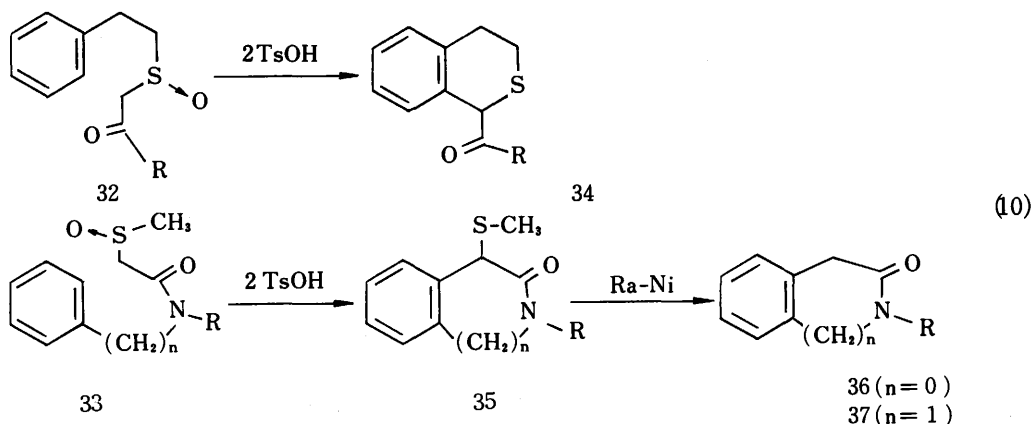
得られた29aはZn末と酢酸で還元することにより定量的にethyl phenylacetate(30)(Ar=Ph)に導くことができ、この一連の反応が芳香族酢酸類の優れた合成法となることを明らかにした。また29fは脱硫、引続き加水分解を行うことにより抗炎症薬alclofenac(31)に導くことができた。



分子内閉環反応を用いた複素環化合物の合成

前記β-ケトスルホキシドの分子間反応の反応条件がβ-ケトスルホキシドの分子内反応の収率を改善させることがわかった。スルホキシド32, 33を2倍当量の無水pTsOHの存在下無水溶媒中(benzene, ClCH₂CH₂Cl, CCl₄, CH₂Cl₂等)10~20分間加熱還流を行ったところ収率良く対応する閉環体34, 35が得られた。また得られた35は脱硫反応によりoxindol 36(n=0)や、1,4-dihydro-3-(2H)-isoquinolinone 37(n=1)となり、これら芳香族ラクタム類の有用な合成法となり得ることがわ

かった。



結 論

- 1) 環状β-ケトスルホキシドのα位アルキル化反応が立体選択的に進行し6員環状の3-methylisothiochroman-4-one 2-oxide(1)及び2-methylthian-3-one 2-oxide(8)ではトランスに5員環状の2-methylbenzo[b]thiophen-3(2H)-one 1-oxide(10)ではシスにおこることを明らかにした。
- 2) β-ケトスルホキシドのα, α'-ジアニオンのα'位の反応性を明らかにすると共に、6員環状β-ケトスルホキシド、isothiochroman-4-one 2-oxide(5)のジLiアニオン20が立体選択的反応をおこすことを明らかにした。
- 3) β-ケトスルホキシドのPummerer反応中間体、アシルチオニウムカチオンと芳香族化合物との新しい反応を確立し、この反応が芳香族酢酸類や5, 6員環状芳香族ラクタムの優れた合成法となることを明らかにした。

文 献

- 1) P. G. Gassman and G. D. Richmond, *J. Org. Chem.*, **31**, 2355 (1966), G. A. Russell, E. Sabourin and G. J. Mikol, *ibid*, **31**, 2854 (1966).
- 2) P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3305 (1976).
- 3) Y. Oikawa and O. Yonemitsu, *Chem. Commun.*, 555 (1971), *idem*, *J. Org. Chem.*, **41**, 1118 (1976).
- 4) T. Durst, R. R. Fraser, M. R. McClory, R. B. Swigle, R. Viau and Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.*, **48**, 2148 (1970), R. R. Fraser, T. Durst, M. R. McClory, R. Viau and Y. Y. Wigfield, *Int. J. Sulfur Chem. (A)*, **1**, 133 (1971).
- 5) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy" Academic Press, New York, N. Y. 1972, J. B. Lambert, H. F. Shurvell, L. Verbit, R. G. Cooks and G. H. Stout, "Organic Structural Analysis" Macmillan Publishing Co. Inc. New York, 1976.
- 6) H. O. House, A. V. Prabhu and W. V. Phillips, *J. Org. Chem.*, **41**, 1209 (1976), G. A.

- Olah, J. L. Grant and P. W. Westerman, *ibid*, **40**, 21 (1975), A. C. Rojas and J. K. Crandall, *ibid*, **40**, 2225 (1975).
- 7) H. O. House, "Modern Synthetic Reactions" 2nd Ed., W. A. Benjamin Menlo Park, Calif., 1972, p.586., D. Caine "Carbon Carbon Bond Formation" (R. L. Augustine Ed.), Marcel Dekker, New York, p.220.
- 8) Review, E. M. Kaiser, J. D. Petty and P. L. A. Knutson, *Synthesis*, 509 (1977).
- 9) J. F. Biellman and J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, 467 (1978), G. Chassaing, R. Lett and A. Marquet, *ibid*, 471 (1978).
- 10) H. D. Becker, G. J. Mikol and G. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3410 (1963).

論文の審査結果の要旨

上西君は β -ケトスルホキシド類の合成化学的な応用の拡張をはかる目的で研究を行い、 β -ケトスルホキシドのモノアニオンのアルキル化の立体化学、 β -ケトスルホキシドの α , α' -ジアニオンのアルキル化反応とその立体化学、さらに、 β -ケトスルホキシドの Pummerer 反応条件下における芳香環との新しい縮合反応を明らかにした。これらの業績は、 β -ケトスルホキシド類の炭素-炭素結合生成反応への新しい応用の途を拓いたもので、合成化学の領域で寄与するところ大きく学位論文に価するものと認める。