



Title	多重結合を有するアレンの新規環化反応による多環式化合物の構築
Author(s)	水谷, 剛
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47238
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	みず くに 谷 剛
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 0 9 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	多重結合を有するアレンの新規環化反応による多環式化合物の構築
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田 中 徹 明 (副査) 教 授 北 泰 行 教 授 今 西 武 教 授 小 林 資 正

論 文 内 容 の 要 旨

アレンはその構造上特異な反応性を有しており、近年有機合成に幅広く利用されている。特にパラジウムなどの金属触媒を用いたアレンの環化反応は有効な環構築法の一つであり、これまでに分子内に存在するヘテロ原子を求核部位とした閉環反応や多重結合への挿入による環化反応が数多く報告されている。その中で多重結合への挿入による環化反応では環化後もパラジウム錯体として存在するためその近傍に何らかの活性種が存在するとタンデム型の環化に展開できる可能性がある。

著者は分子内に二重結合を有するアレンを用いて新規タンデム型環化の探索を行った。その結果、*N*-[(1*S*)-isopropylbuta-2,3-dienyl]-2,4,6-trimethyl-*N*[(*E*)-3-phenylprop-2-enyl]phenyl-sulfonamide (**1**) とヨウ化ベンゼンを基質に用いてパラジウム触媒、炭酸カリウム存在下、ジオキサン中で還流することにより、 π -アリル錯体へのカルボパラデーションとつづく芳香環への分子内カップリングが一挙に進行し、ベンゾイソインドール骨格を有する三環性化合物 (3*S*,4*S*,7*R*,8*S*)-5-aza-4-isopropyl-2-methylene-8-phenyl-5-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-tricyclo[7.4.0.0^{3,7}]trideca-1(9),10,12-triene (41%) とその (3*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-体 (10%) が分離可能な生成物として得られた。

このタンデム型環化では新たに三箇所の不斉点が生成するが、その内二箇所を完全に制御することができた。この立体選択性は、始めに生成する π -アリル錯体上の置換基による立体効果とピロリジン環形成後に生じるパラジウム錯体の二段階目の環化における反応点の空間的配置により発現しているものと考えられる。また二段階目の環化機構としては一般に(1)パラジウムの酸化的付加、還元的脱離を経る経路 (2) δ -結合メタセシスを経る経路 (3) 芳香環とのカルボパラデーションを経る経路 (4) パラジウムから芳香環への求核付加を経る経路の四通りが提唱されているが、メタヨウ化アニソールを用いても反応性に違いが見られなかったことから(4)が主経路であるとは考えづらい。詳細は不明だが、(1)から(3)の経路が有力と考えられる。

次にアレン α 位の置換基、窒素上の保護基やアルケン上の置換基を変換した種々エンアレンを基質に用いたところ多くの場合このタンデム型環化は進行した。さらにチオフェン、ピリジンなどのヘテロアリアルハライドを用いてもタンデム型環化反応は進行し、対応する複素環化合物を得ることができた。このようにこのタンデム型環化反応は合成容易な直鎖状化合物から多環式化合物へ、特にヘテロアリアルハライドを用いた場合は複雑な複素環化合物へ一挙に導くことができるため有機合成化学上極めて有用と言える。

アルケンとアレンの [2+2] 型環化はメチレンシクロブタン環の有効な構築法であり、特に分子内反応では立体化

学を制御しながらひずみの大きい [n.2.0] 縮環化合物を一挙に合成できる点で極めて有用である。

著者は **1** をジオキサンや DMF 中で加熱することにより [2+2] 型環化が進行し、高収率で (1*R*,4*S*,8*S*)-3-aza-4-isopropyl-8-phenyl-3-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) bicyclo[4.2.0]oct-5-ene が単一のジアステレオマーとして得られることを見いだした。さらにこの場合、アレン末端の二重結合と位置選択的に環化が進行し、かつ立体化学が完全に保持された環化体を得られた。

アレン α 位の置換基を変換したエンアレンや共役エステル、共役ニトリルを有するエンアレン、さらにはアレンとアルケンの連結部位を変換したエンアレンなどに基質を変換したところ多くの場合この [2+2] 型環化は進行し、対応する環化体を得ることができた。

一方、アレン末端上にブチル基を導入したエンアレンを用いて環化反応を行ったところその軸不斉に由来するジアステレオマー間で反応性の違いが見られた。一方は反応性、立体選択性ともに低く、反応完結に長時間の加熱が必要であり、かつ二種類の立体異性体を与えたのに対し、他方は速やかに環化は完結し、先の異性体の主生成物の化合物のみを選択的に与えた。

この [2+2] 型環化の立体選択性と反応機構について考察した。エンアレンの [2+2] 型環化は、一般にビラジカルを経由する二段階の反応であると考えられている。この二段階の閉環のそれぞれにおいて立体的に適した配置で環化が進行しているものと考えられる。**1** の環化においては二通りのコンホメーションが考えられるが、アレン末端炭素とアルケン上のフェニル基の立体障害のために片方の経路が優先する。したがって立体選択的に環化が進行しているものと考えられる。一方、アレン上にブチル基が存在すると優先するコンホメーションであっても片方の異性体ではブチル基とフェニル基の間に立体障害が生じることになり、その結果として反応性、選択性ともに低下したと考えられる。もう一方の異性体ではその立体障害が生じないため、速やかに、かつ選択的に環化が進行したものと考えられる。この反応性、立体選択性の結果からこの環化がラジカル機構で進行していることを支持することができた。

またインアレンを基質に用いて [2+2] 型環化を行ったところ、対応するエンアレンよりも高い反応性で環化が進行し、高収率で環化体を与えた。

この [2+2] 型環化は、合成容易な直鎖状化合物から一挙にビシクロ [4.2.0] 骨格を有する化合物に導ける点で有機合成化学上極めて有用であるとともに、基質以外に試薬、触媒を必要としないことから環境調和、アトムエコノミーの観点から非常に意義のある結果と言える。

論文審査の結果の要旨

アレンは、その構造上特異な反応性を有しており、近年有機合成に幅広く利用されている。

申請者はエンアレン *N*-[(1*S*)-1-isopropylbuta-2,3-dienyl]-2,4,6-trimethyl-*N*-[(*E*)-3-phenylprop-2-enyl]phenylsulfonamide (**1**) にパラジウム触媒、炭酸カリウム存在下、ヨウ化ベンゼンを作用させることにより、タンデム型の環化が進行し、一挙にベンゾイソインドール骨格を有する (3*S*,4*S*,7*R*,8*S*)-5-aza-4-isopropyl-2-methylene-8-phenyl-5-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)tricyclo[7.4.0.0^{3,7}]trideca-1(9),10,12-triene とその (3*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-体が得られることを見いだした。また置換基を変換した様々なエンアレンやヘテロハロゲン化アリールを用いても多くの場合このタンデム型環化は進行した。これらの成果は合成容易なエンアレンから触媒量のパラジウムで複雑な複素環を一挙に構築できる点で有機合成化学上極めて有用である。

また申請者はエンアレン **1** を加熱することにより位置選択的に [2+2] 型環化が進行し、(1*R*,4*S*,8*S*)-3-aza-4-isopropyl-8-phenyl-3-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)bicyclo[4.2.0]oct-5-ene が高収率かつ単一のジアステレオマーとして得られることを見いだした。この環化は基質以外に必要なものがなく、かつクリーンに環化が進行するため環境調和、アトムエコノミーの観点から非常に意義のある結果と言える。また各種置換基を変換した様々なタイプのエンアレンやインアレンを用いても同様に [2+2] 型環化が進行し、対応する環化体を得ることができた。さらにアレンの軸不斉と生成物の立体化学からこの環化の反応機構と立体選択性について深く考察することができた。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。