

Title	ブロモアレンのタンデム型閉環反応による多環式スルファミドの一挙構築
Author(s)	小坂, 昇平
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49198
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	小坂 昇 平
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 21948 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 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	ブロモアレンのタンデム型閉環反応による多環式スルファミドの挙構築
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

ブロモアレンはその独特の構造から興味深い反応性を示す分子であり、近年ブロモアレンを用いた反応が多数報告されているが、そのほとんどは分子間反応である。分子内反応については、最近申請者らが *cis*-アジリジンの高立体選択的合成法やパラジウム触媒存在下でのヘテロ中員環化合物の効率的合成法を報告している。本中員環形成反応において、ブロモアレンはアリルジカチオン等価体として機能し、求核種と位置選択的に分子内および分子間反応を引き起こすことで七及び八員環化合物を効率良く与える。

そこで、本反応を分子内に二つの求核部位を有するブロモアレンに応用すれば、タンデム型の閉環反応により η^3 -アリルパラジウム中間体を經由して二環性複素環が挙に生成する可能性があると考えた。本研究では、様々な生理活性物質に広く存在する環状スルファミド類の新規効率的合成法の開発を目的として、分子内にスルファミド部位を有するブロモアレンを用いたタンデム型閉環反応を検討した。

はじめに、申請者はアレンとスルファミドの間に二原子テザーを有するブロモアレンを用いてタンデム型閉環反応の検討を行った。その結果、メタノール中ナトリウムメトキシドと $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒存在下において、恐らく η^3 -アリルパラジウム中間体を經由した連続環化反応が効率良く進行し、望みのビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体が単一の成績体として得られた。一方、 $\text{Pd}(0)$ 触媒非存在下では、少量の六員環スルファミドが生成したもの、より高い収率で同一のビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体を得られた。本反応機構としては、分子内求核攻撃がブロモアレンの中心炭素原子上において進行し、続いてメタノールによるプロトン化を受けプロモメチル基を有するジヒドロピロール中間体を生成する。続いて、アリルブロミド部位への二回目の環化反応によってビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体が生成したものと考えられる。これらのことから、五員環形成時にはブロモアレンはパラジウムの存在しない条件でもアリルジカチオン等価体として機能することが新たに見出された。

申請者は、その新しい知見をさらに利用し、アレンとスルファミドの間に三原子テザーを有するブロモアレンに本反応を適用した。その結果、 $\text{Pd}(0)$ 触媒非存在下においては、エキソメチレンを有するビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体が主として生成したが、同時にエンド環化体であるビシクロ [4.3.0] ノナン誘導体も生成した。本反応機構は、先述したアレンとスルファミドの間に二原子テザーを介するブロモアレンの環化反応の機構とは異なる。すなわち、一回目の環化において内側の窒素アニオンから近位のアレン炭素上への $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型求核置換反応が進行しアルキン中間

体を形成後、もう一方の窒素原子がアルキン部位へヒドロアミノ化反応を引き起こすことによってタンデム環化が進行したものと考えられる。

さらに申請者は、アレンとスルファミドの間に四原子テザーを有するブロモアレンについても検討を行った結果、Pd(0) 触媒非存在下においては、アルキン中間体を經由し、主として六員環を有するビシクロ [4.3.0] ノナン骨格誘導体が効率良く得られた。

これまで述べてきたパラジウム非存在下における環化は、遷移金属触媒を用いなくてもブロモアレンがアリルジカチオン等価体として機能する点において極めて有用である。しかしながら、本反応は比較的環化体を形成し易い高反応性のブロモアレンに限定され、環化体の生成比は基質となるブロモアレンの構造に依存している。そこで申請者は次に、パラジウム触媒反応に着目した。パラジウム触媒は η^3 -プロパルギルパラジウム中間体を經由することによってブロモアレンの中心炭素上での環化を促進し、中員環を含むさまざまな環状化合物を生成することが期待された。申請者はブロモアレンを用いた二環性スルファミドの合成においても、パラジウム触媒によって環化の位置選択性を制御できることを期待し以下の検討を行った。

申請者は、アレンとスルファミドの間に四原子テザーを有する先と同様の基質を用いて、Pd(0) 触媒存在下における閉環反応の検討を行った。その結果、恐らく η^3 -アリルパラジウム中間体を經由したタンデム環化反応が効率良く進行し、七員環を含むビシクロ [5.3.0] デカン誘導体が主生成物として得られることを見出した。このように本反応は、パラジウム触媒の存在によって閉環様式が劇的に変わることが明らかとなった。すなわち、アレンとスルファミドの間に四原子テザーを有するブロモアレンを基質とした場合、同一の基質から、パラジウム触媒の有無によって環員数の異なるビシクロ [4.3.0] ノナン誘導体とビシクロ [5.3.0] デカン誘導体の2種類を選択的に作り分けられることが示された。

最後に申請者は、アレンとスルファミドの間に五原子テザーを介するブロモアレンについても反応の検討を行った。本ブロモアレンをPd(0) 触媒非存在下の反応に付したところ、望みの七員環を含むビシクロ体の生成はコンフォメーション的に環化し易い基質に限定され、多くのブロモアレンでは目的の反応が進行しなかった。その一方で、Pd(0) 触媒存在下では、期待した通り、八員環を有するビシクロ [6.3.0] ウンデカン骨格誘導体が中程度の収率で得られた。反応終了後にはオレフィンの位置に関する異性体が混合物として存在していたが、基質の構造によっては酸性条件で後処理を行なうことにより単一の成績体へと容易に異性化することが明らかになった。

以上のように申請者は、ブロモアレンのタンデム環化反応はさまざまな多環式スルファミドの合成に適応可能であり、パラジウム触媒を用いた反応においてはブロモアレンの中心炭素において高い位置選択性で分子内求核種の第一の環化が進行することにより、通常環形成が困難な七あるいは八員環を含む多環式スルファミド類が一挙に構築できることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

最近申請者らは、中員環形成反応において、ブロモアレンがアリルジカチオン等価体として機能し、求核種と位置選択的に分子内および分子間反応を引き起こすことで七及び八員環化合物を効率良く与えることをすでに明らかにしている。そこで、本反応を分子内に二つの求核部位を有するブロモアレンに応用すれば、タンデム型の閉環反応により η^3 -アリルパラジウム中間体を經由して二環性複素環が一挙に生成する可能性があると考えた。本研究では、様々な生理活性物質に広く存在する環状スルファミド類の新規効率的合成法の開発を目的として、分子内にスルファミド部位を有するブロモアレンを用いたタンデム型閉環反応を検討した。

申請者はアレンとスルファミドの間に二原子テザーを有するブロモアレンを用いて検討を行った結果、Pd(0) 触媒非存在下では、少量の六員環スルファミドが生成したものの、Pd(0) 触媒存在下よりも高い収率でビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体が得られた。このことから、五員環形成時にはブロモアレンはパラジウムの存在しない条件でもアリルジカチオン等価体として機能することが新たに見出された。申請者は、その新しい知見をさらに活用し、アレンとスルファミドの間に三あるいは四原子テザーを有するブロモアレンにも本反応を適用した。その結果、前述した反応

とは機構が異なるものの、ビシクロ [3.3.0] オクタン誘導体やビシクロ [4.3.0] ノナン誘導体が効率良く得られることを見出した。

また申請者は、アレンとスルファミドの間に四原子テザーを有する先と同様のプロモアレンを用いて Pd(0) 触媒存在下における閉環反応の検討を行った結果、恐らく η^3 -アリルパラジウム中間体を経由したタンデム環化反応が効率良く進行し、七員環を含むビシクロ [5.3.0] デカン誘導体が主生成物として得られることを見出した。すなわち、Pd(0) 触媒の有無によって閉環様式が劇的に変化することによって、ビシクロ [4.3.0] ノナン誘導体とビシクロ [5.3.0] デカン誘導体の 2 種類を選択的に作り分けられることが示された。

以上のように申請者は、プロモアレンのタンデム環化反応はさまざまな多環式スルファミドの合成に適用可能であり、パラジウム触媒存在下では通常環形成が困難な七あるいは八員環を含む多環式スルファミド類が一挙に構築できることを明らかにした。

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。