

称号及び氏名 博士（工学） 福島 悠吾

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 31 日

論文名 「Studies on Lewis Acid-Promoted Cyclization Reactions Utilizing Allenes
(ルイス酸によって促進されるアレンを利用する環化反応に関する研究)」

論文審査委員 主査 小川 昭弥
副査 中澄 博行
副査 池田 浩

論文要旨

近年、有機合成化学は医薬品や機能性材料の分野で、大きく貢献している。その中で、炭素環化合物や、酸素や窒素などのヘテロ環化合物は、これらの有用な物質に広く存在し、その新規合成法は重要である。効率的な環化反応を開発するため、これまであまり利用されなかった分子を用いて新たな合成反応を開発することは極めて重要である。

炭素-炭素累積二重結合をもつアレンは、その構造的特徴から最近特に遷移金属触媒を利用した、種々の環化反応に用いられている。これに対して、ルイス酸により誘起されるアレン類の環化反応は、新しい環構築法として期待される。本研究では、高反応性の共役付加受容体であり、かつ取扱いに十分な安定性をもったエテントリカルボン酸エステル誘導体に着目し、ルイス酸存在下、単純なアルキルおよびアリール置換基をもつアレンとの温和な条件下での付加-環化反応を行い、炭素環化合物であるインデンおよび含酸素環化合物テトラヒドロフラン誘導体の高選択的な合成に成功した。

本研究では、まずアリールアレンのエテントリカルボン酸エステル誘導体とのルイス酸触媒によるインデン生成反応の適用範囲を詳細に調べた。さらに、安価で汎用性があり、かつ高選択性が期待されるルイス酸触媒を検証し、アレンとカルボニル化合物などの種々の求電子試薬との環化反応について検討した。次に、分子内にアレンを導入したエテントリカルボン酸誘導体を合成し、これを基質とする分子内環化反応について応用した。本論文は、これらの研究成果について述べたものである。

本論文は全 5 章から構成されており、各章の内容は以下の通りである。

第 1 章では、本研究の背景と目的、および概要について述べた。

第 2 章では、ルイス酸存在下でのアレンと種々のカルボニル化合物との反応による高選択的なインデン骨格の構築について述べた。

アレンを用いたルイス酸存在下における環化反応の報告例は数少ない。本研究では、ルイス酸触媒によるエテントリカルボン酸誘導体とアリールアレンの付加-環化反応で、インデン誘導体

が生成することが見出された。さらに、この反応の基質適用範囲や応用性を調べるため、エテントリカルボン酸誘導体のひとつである2-シアノメチレンマロン酸ジエチルについて同様の反応を検討し、インデン誘導体を64%の収率で得た。エテントリカルボン酸トリエチルとジフェニルアレンとのインデン形成反応では、ルイス酸として塩化スズが最も高い効率的であった(最高99%)。さらに、種々のルイス酸についても検討し、塩化アルミニウム0.2当量、80℃で69%の収率でインデンが得られることを明らかにした。一方、塩化鉄(III)や臭化インジウムではインデン形成はうまく進行しなかった。

以上のように、アリールアレンを基質に用いた場合には、アリール部位が環化に関与し、インデン誘導体が生成するが、アリールアレンの代わりにアルキルアレンを用いた場合には、どのような反応が生起するのか興味を持たれる。そこで、種々のアルキルアレンを合成し、塩化スズ存在下での3-メチル-1,2-オクタジエンのエテントリカルボン酸トリエチルおよびエテントリカルボン酸ジエチルとの反応を検討したところ、γ-ラクトン誘導体が得られることが見出された。

次に、種々のカルボニル化合物を用いてアリールアレンとの反応によるインデン形成について検討した。ケトマロン酸ジエチルとアリールアレン誘導体との反応を塩化スズ存在下、-40℃で反応を行ったところ、1,2-付加に続く環化により、ヒドロキシインデン誘導体を得た。一方、0.2当量の塩化スズ存在下、80℃で反応を行うとインデニルマロン酸誘導体を得られた。得られたヒドロキシインデン誘導体を塩化スズ存在下、80℃で反応を行うと、インデニルマロン酸誘導体を得られた。このヒドロキシインデンからインデニルマロン酸への変換機構はまだ明らかではないが、ルイス酸によるアリルアルコールの還元の場合で報告されているように、不均化を経る経路が可能と推測される。

一方、ビニルケトンとアリールアレン誘導体との反応では、共役付加に続く環化により、インデン誘導体を得られると考えられる。

これらのインデン誘導体の形成に関する反応機構については、アレン付加が起こった後、フェニルアリルカチオン中間体を経て、4π電子環状反応により環形成が起こると考えられる。

第3章では、エテントリカルボン酸アレニルエステル、およびアレニルアミドの分子内反応による環化合物の合成について述べた。

エテントリカルボン酸ジエステルとアレノールであるブタ-2,3-ジエン-1-オールや4-メチルペンタ-2,3-ジエン-1-オール、またはアレニルアミンとの縮合反応を用いて、エテントリカルボン酸アレニルエステルおよびエテントリカルボン酸アレニルアミドを合成した。これらのアレニルエステルおよびアレニルアミドを出発基質に用いて、様々なルイス酸触媒下での分子内環化反応を詳細に検討した。

アレニルエステルからの塩化アルミニウムおよび臭化アルミニウムとの反応では、効率的に塩素置換および臭素置換テトラヒドロフラン-2-オン誘導体を得た。塩化スズ、塩化チタン、臭化チタンも塩素置換および臭素置換テトラヒドロフラン誘導体を与えたが、副生成物として、エン環化反応生成物である4-エチルテトラヒドロフラン-2-オン誘導体も生成した。

エテントリカルボン酸アレニルアミドの塩化アルミニウム、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛との反応で、塩素、臭素、ヨウ素置換ピロリジン誘導体をそれぞれ得ることに成功した。得られた生成物の立体化学は、NOESYスペクトルの測定と関連する環状化合物の文献値から、3,4-*trans*の立体構造を推定した。さらに、得られた生成物の塩化ルテニウム-過ヨウ素酸ナトリウムによる二重結合の酸化的切断、およびパラジウム炭素-水素によるクロロ基および二重結合の還元などの変換反応を行った。これらの変換により生成した誘導体と、アルケニルエステルから合成した環化物との比較から、立体化学の同定を行った結果、3,4-*trans*の立体化学が確かめられた。一方、塩化スズ、塩化チタン、臭化チタンによる副生成物であるエン環化反応生成物は、3,4-*cis*の立体化学であることが明らかになった。

3,4-*trans*体の生成機構は、2分子のルイス酸が関与して*trans*型で閉環するとともに、C-XおよびC-C結合が協奏的に生成する機構であると考えられる。

一方、酸素6員環であるテトラヒドロピラン形成を目的としたペンタ-3,4-ジエン-1-オールから

合成したアレニルエステルの環化反応はうまく進行せず、複雑な混合物のみを与える結果となった。6員環形成過程は5員環形成に比べ、本反応において不利であることが示された。

さらに、アレニルアミドから誘導した環化生成物のビニルハライド基について、鈴木-宮浦クロスカップリングが可能であったことから、環化生成物の有用性を示した。

第4章では、置換アレン誘導体を用いた環化反応の選択性について述べた。

最近、エテントリカルボン酸 2-メチル-2-プロペニルエステルおよびアミド誘導体のルイス酸触媒による分子内環化反応で、5員環含酸素および窒素環ではなく、6員環含酸素および窒素環が選択的に得られることが見出されている。またエステルの環化では、塩素付加が起こるが、アミドの環化ではアルケンが生成することが明らかとなっている。

本研究では、上記のルイス酸触媒による置換アレン誘導体の環化反応の選択性を明らかにする目的で、5員環環化と6員環環化の選択性を種々の反応条件下で検討するとともに、各反応の反応経路に関する知見を得ることに成功した。

基質の2-メチルブタ-2,3-ジエニルエステルは、既知の2-メチルブタ-2,3-ジエノールを原料として合成した。第3章で用いたエテントリカルボン酸ジエステルと2-メチルブタ-2,3-ジエノールの光延反応による合成では、目的物の収率が低い結果となった。そこで、2-メチルブタ-2,3-ジエノールを塩化クロロアセチルと反応させ、クロロ酢酸エステルとした後、トリフェニルホスフィン、続いて水酸化ナトリウムで処理することにより、対応する Wittig 試薬を調製した。ケトマロン酸ジエチルとの Wittig 反応で2-メチルブタ-2,3-ジエニルエステルを合成した。

2-メチルブタ-2,3-ジエニルエステルの塩化アルミニウムとの反応では、5員環ではなく、含酸素6員環生成物、4-(クロロメチル)-3,6-ジヒドロ-5-メチル-2-オキソ-2*H*-ピラン誘導体が主生成物(56%)として得られた。塩化スズとの反応でも、4-(クロロメチル)体が主生成物(64%)として得られた。5員環生成のち6員環への転位が起こっているかどうかについて考察した。

第5章では、本論文で得られた結果を総括した。

以上、本論文では、従来、汎用的なルイス酸触媒による反応が少なかったアレンを利用する環化反応を詳細に検討し、位置および立体選択的な合成反応を開発に成功した。明らかとなった一連の環化反応は一般性が高く、合成化学的に有用な環化反応である。これらの反応で、種々の医薬品、機能性材料などに基本骨格として含まれる、インデン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロピラン等の炭素環およびヘテロ環合成を達成するとともに、環化合物の立体化学および反応機構を明らかにした。さらに、生成物の変換反応を行い、本論文の一連の環化反応の展開性を示した。

審査結果の要旨

本論文は、ルイス酸触媒共存下、炭素-炭素累積二重結合を有するアレンを利用した高選択的な環化反応を開発し、これを種々の医薬品、機能性材料などに基本骨格として含まれるインデン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロピラン等の炭素環およびヘテロ環化合物の合成に応用するとともに、得られた環状化合物の立体化学、生成機構、および変換反応について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) アレンを用いたルイス酸存在下における環化反応の報告例は数少ないのに対して、ルイス酸触媒によるエテントリカルボン酸誘導体とアリールアレンの付加-環化反応によりインデン誘導体が生成することを明らかにするとともに、環形成反応がフェニルアリルカチオン中間体を経る 4π 電子環状反応により進行する可能性を示している。
- (2) ルイス酸触媒によるエテントリカルボン酸誘導体との反応を、アリールアレンの代わりにアルキルアレンを用いて行えば、インデン誘導体ではなく γ -ラクトン誘導体が高選択的に生成することを明らかにしている。
- (3) エテントリカルボン酸アレニルエステル、およびアレニルアミドの分子内反応による 5 員環ヘテロ環化合物の高選択的合成に成功し、さらに、アレニルアミドから誘導した環化生成物のビニルハライド基について、鈴木-宮浦クロスカップリングが可能であることを明らかにし、環化生成物の合成中間体としての有用性を示している。
- (4) ルイス酸触媒による置換アレン誘導体の環化反応の選択性を明らかにする目的で、5 員環環化と 6 員環環化の選択性を種々の反応条件下で検討し、さらに 6 員環ヘテロ環化合物の選択的合成に成功している。

以上の研究成果は、ルイス酸を用いた温和な条件下でのアレンの付加-環化反応による炭素環およびヘテロ環化合物の合成法について重要な知見を与えるものであり、本分野の学術的発展に貢献するところ大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。