

氏名（本籍）	やま した ひろ のり 山 下 敬 規（兵庫県）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	甲第1079号
学位授与の日付	平成27年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	2-モノ置換-1-クロロビニル-p-トリルスルホキシドよりマグネシウム並びにリチウムカルベノイドを経由する不飽和化合物の新規立体選択的合成法の開発

論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 毅
	教授 齊藤 隆夫 教授 斎藤 慎一
	教授 椎名 勇 教授 峽合 憲三

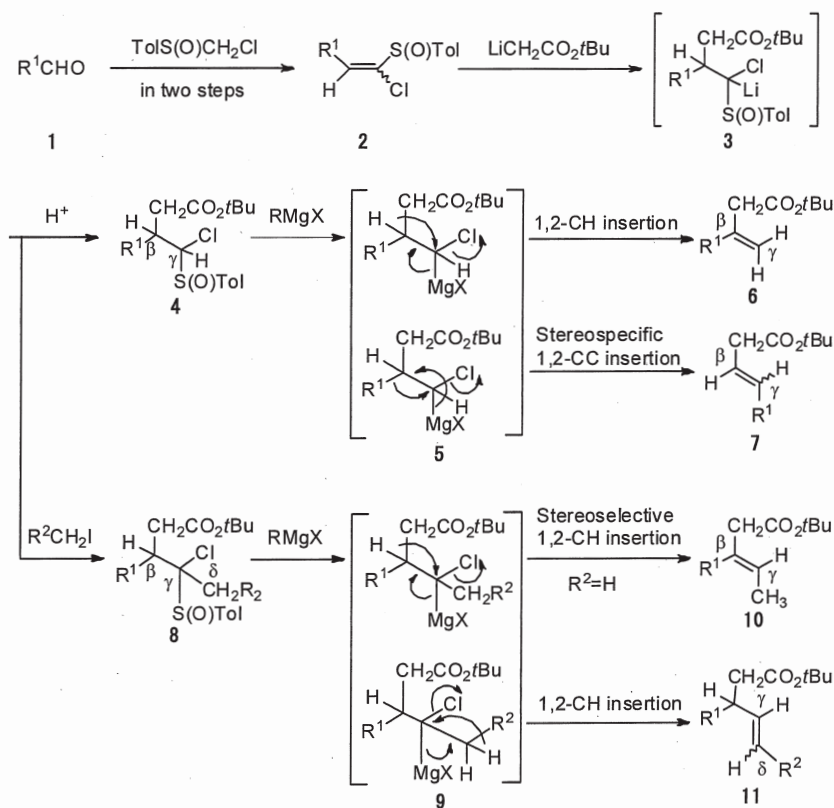
## 論文内容の要旨

序論には著者が所属した研究グループでこれまでに開発してきたマグネシウム及びリチウムカルベノイドを経由する様々な合成法について記述した。不飽和化合物である、 $\beta, \gamma$ -不飽和エステル類は、有機合成上有用な中間体として重要な化合物であり天然物にも見られ、一般的に合成が容易ではない。共役エンジンは強力な抗癌剤の活性部位として知られており、抗菌作用や細胞毒性活性などの生理活性作用も確認されている。これらの有機合成上重要な化合物である不飽和化合物類の合成法は少なく、当研究グループ独自の手法を用いた新規合成法を開発する意義を述べた。

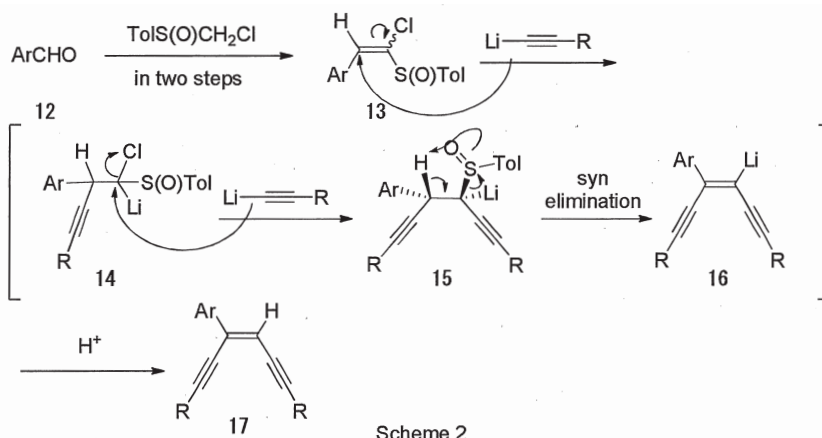
第1章には、マグネシウムカルベノイドを利用した $\beta, \gamma$ -不飽和エステル類の新規合成法について検討した結果について記述した（スキーム1）。即ち、様々なアルデヒド**1**から2工程で収率良く1-クロロビニル-p-トリルスルホキシド**2**を合成した。得られたスルホキシド**2**に酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを付加させ、生成したカルバニオン中間体**3**を水でクエンチするとカルベノイド前駆体**4**が定量的に得られた。このカルベノイド前駆体**4**にトルエン中、*i*-PrMgBrを反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応によりマグネシウムカルベノイド**5**が生成し、マグネシウムカルベノイドの1,2-CH挿入反応により、 $\beta, \gamma$ -不飽和エステル**6**が得られることを見い出した。また、 $R^1$ として電子豊富な置換基を有するカルベノイド前駆体**4**では、EtMgClを用いて反応させると、1,2-CH挿入反応よりも1,2-CC挿入反応が優先して進行し、置換基 $R^1$ が転位した $\beta, \gamma$ -不飽和エステル**7**が得られた。また、カルベノイド前駆体**4**の各ジアステレオマーから $\beta, \gamma$ -不飽和エステル**7**の幾何異性体が立体特異的に得られることを見出した。この1,2-CC挿入反応における立体特異性については、用いるカルベノイド前駆体**4**の相対立体配置を基に、形成

される架橋構造の中間体の構造より解明した。

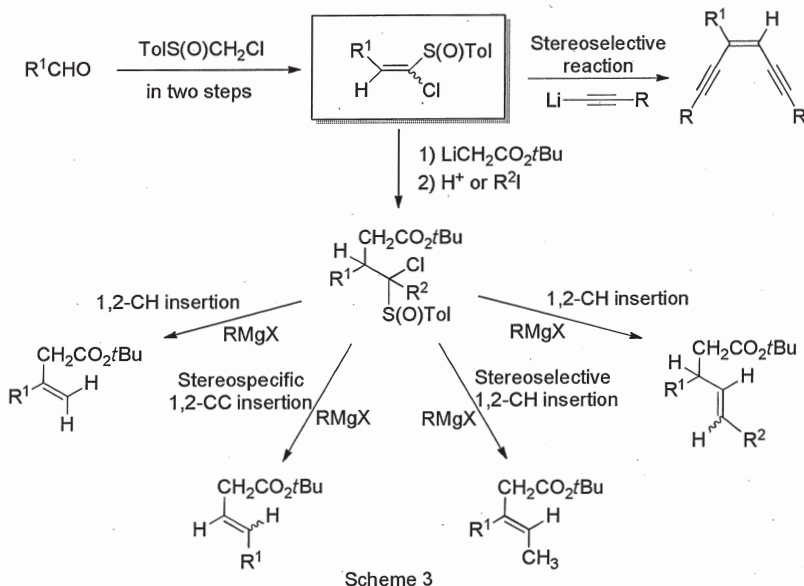
更に、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **2** に酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを付加させ、ヨードメタンで反応を停止すると、 $\alpha$  位が4級のカルベノイド前駆体 **8** がワンポットで得られた。続いて、得られたカルベノイド前駆体 **8** を EtMgCl と反応させると、生成したマグネシウムカルベノイドの 1,2-CH 挿入反応が立体選択的に進行し、*Z* 体の3置換  $\beta, \gamma$ -不飽和エステル **10** が得られることを見出した。1,2-CH 挿入反応の立体選択性は、カルベノイド前駆体 **8** の相対立体配置に基づいて推定した。また、カルバニオン中間体 **3** に求電子剤としてヨードアルカンを反応させカルベノイド前駆体 **8** を合成し、これを EtMgCl と反応させると、マグネシウムカルベノイドの 1,2-CH 挿入反応が進行し、 $\gamma, \delta$ -不飽和エステル **11** が得られることを見出した。



第2章にはエンジン類の新規 *Z* 選択的合成法について検討した研究成果について記述した (スキーム 2)。即ち、様々なアリールアルデヒド **12** から第1章と同様の手法でビニルスルホキシド **13** を合成した。次いで、得られたスルホキシド **13** にリチウムアセチリドを共役付加させると、中間体 **14** が生成し、更にもう1分子のリチウムアセチリドが求核置換反応する。生成したジエン **15** は高度に不飽和であるため、塩基性条件下でのスルホキシド脱離が室温下で容易に進行し、*Z* 選択的にエンジン類 **17** が合成できる事を見出した。反応機構については、同位体を用いた検討によりスルホキシドの  $\beta$  位にある水素が切断されていることが判明し、 $\beta$  位の水素が 1,2-CH 挿入反応により転位したのではなく、反応において中間体 **16** が生成し、プロトン源によりクエンチされたことを明らかにした。



以上のように、アルデヒドより2工程で合成できる1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを原料とし、様々な不飽和化合物を立体特異的並びに立体選択的に合成する手法を開発した(スキーム3)。β,γ-不飽和化合物は有機合成上有用な中間体として重要な化合物であり、一般的に合成が容易ではないβ,γ-不飽和エステル類の合成法の開発は有機合成上意義あるものである。また、毒性の懸念がある重金属を用いない共役エンジン類の合成法の開発は、医薬品を初めとする多くの有機化合物の合成において大きな意義がある。本合成法はマグネシウムカルベノイド及びリチウムカルベノイドの性質を巧みに利用した著者の所属する研究室独自の手法である。本手法を用いることにより、立体特異的、あるいは立体選択的に所望のβ,γ-不飽和エステル類を合成することが可能であり、またZ選択的にエンジン類を合成する事もできる。



以上

## 論文審査の結果の要旨

有機化合物には、オレフィン類やアセチレン類と言った不飽和結合を有する官能基が多数存在し、有機化合物の性質や、医薬品でいえば生物活性に本質的影響をあたえている。不飽和化合物の合成法としては主に脱離反応を利用する多数の反応が発表されているが、更に新規な反応の開拓が強く求められている。様々な反応が見出され応用されて来ている中でカルベン類の挿入反応はアルカンやアルキン類を生成する特異な反応として知られているが、一般にその反応性が高すぎ反応を制御する事が困難な場合が多い。それに対し、カルベノイドはカルベンに類似した反応性を示す温和な活性種であり、状況に応じて求核的にも求電子的にも作用することが知られている極めて興味深い反応活性種である。本論文の著者の属する研究グループでは、スルホキシドを活用した新規有機合成反応の開発を精力的に行っているが、特に、 $\alpha$ -ハロオルガノスルホキシドに Grignard 試薬を作用させ、スルホキシド-マグネシウム交換反応によって生成するマグネシウムカルベノイドを利用し、様々な新規反応の開発に成功している。その研究の一環として 2-モノ置換-1-クロロビニル-*p*-トリルスルホキシド類とエステル類やアセチレン類を反応させ様々な不飽和化合物の新規合成法開拓研究を展開した。

本論文は「2-モノ置換-1-クロロビニル-*p*-トリルスルホキシドよりマグネシウム並びにリチウムカルベノイドを経由する不飽和化合物の新規立体選択的合成法の開発」と題し、アルデヒド類から容易に合成できる 2-モノ置換-1-クロロビニル-*p*-トリルスルホキシドへのエステル及びアセチリドの共役付加を経由して生成させたカルベノイドの挿入反応及び求核置換反応を利用した不飽和化合物類の新規合成法の開発について記述したものであり本文は序論と 2 章から成る。

序論には当研究グループでこれまでに開発してきたマグネシウム及びリチウムカルベノイドを経由する様々な合成法について記述されている。不飽和化合物として、 $\beta$ 、 $\gamma$ -不飽和エステル類は、有機合成上有用な中間体として重要な化合物であり天然物の骨格としても見られるが、一般的に合成は容易でない。共役エンジンは強力な抗癌剤の活性部位として知られており、抗菌作用や細胞毒性活性などの生理活性作用も確認されている。これらの有機化学上重要な不飽和化合物類の合成法は少なく、当研究グループ独自の手法を用いた新規合成法を開発する意義が記述されている。

第 1 章にはマグネシウムカルベノイドを利用した  $\beta$ 、 $\gamma$ -不飽和エステル類の新規合成法について検討した結果について記述されている。様々なアルデヒドから 2 工程で収率良く 1-クロロビニル-*p*-トリルスルホキシドを合成した。得られたビニルスルホキシドに酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを付加させ、生成したカルバニオン中間体を水でクエンチするとカルベノイド前駆体が定量的に得られた。このカルベノイド前駆体にトルエン中、*i*-PrMgBr を反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応によ

りマグネシウムカルベノイドが生成し、マグネシウムカルベノイドの 1,2-CH 挿入反応により、 $\beta, \gamma$ -不飽和エステルが得られることを見出した。また、電子豊富な置換基を有するカルベノイド前駆体では、EtMgCl を用いて反応させると、1,2-CH 挿入反応よりも 1,2-CC 挿入反応が優先して進行し、置換基が転位した  $\beta, \gamma$ -不飽和エステルが得られた。更に、カルベノイド前駆体の各ジアステレオマーから  $\beta, \gamma$ -不飽和エステルの幾何異性体が立体特異的に得られることを見出した。この 1,2-CC 挿入反応における立体特異性については、用いるカルベノイド前駆体の相対立体配置を基に、形成される架橋構造の中間体の構造より解明した。

更に、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを付加させ、ヨードメタンで反応を停止すると、 $\alpha$  位が第 4 級のカルベノイド前駆体がワンポットで得られた。続いて得られたカルベノイド前駆体を EtMgCl と反応させると、生成したマグネシウムカルベノイドの 1,2-CH 挿入反応が立体選択的に進行し、*Z* 体の 3 置換  $\beta, \gamma$ -不飽和エステルが得られることを見出した。1,2-CH 挿入反応の立体選択性は、カルベノイド前駆体の相対立体配置に基づいて推定した。また、カルバニオン中間体に求電子剤としてヨードアルカンを反応させカルベノイド前駆体を合成し、得られたエステル付加体を EtMgCl と反応させると、マグネシウムカルベノイドの 1,2-CH 挿入反応が進行し、 $\gamma, \delta$ -不飽和エステルが得られることを見出した。

第 2 章にはエンジン類の新規 *Z* 選択的合法法について検討した研究成果について記述されている。様々なアリールアルデヒドから第 1 章と同様の手法でビニルスルホキシドを合成した。次いで得られたスルホキシドにリチウムアセチリドを共役付加させると、中間体が生成し、更にもう 1 分子のリチウムアセチリドが求核置換反応する。生成したジインは高度に不飽和であるため、塩基性条件下でのスルホキシド脱離が室温下で容易に進行し、*Z* 選択的にエンジン類が合成できる事を見出した。反応機構については、同位体を用いた検討によりスルホキシドの  $\beta$  位にある水素が切断されていることが判明し、 $\beta$  位の水素が 1,2-CH 挿入反応により転位したのではなく、反応において中間体から脱スルフィニル化し、生成したオレフィンアニオンがプロトン源によりクエンチされたことを明らかにした。

以上の様に、アルデヒドより 2 工程で合成できる 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを原料とし、様々な不飽和化合物を立体選択的に合成する手法を開発した。生成物は有機合成上有用な中間体として重要な化合物であり、特に一般的に合成が容易ではない  $\beta, \gamma$ -不飽和エステル類の合法法の開発は意義あるものである。また、毒性の懸念がある重金属を用いない共役エンジン類の合法法の開発は、医薬品を初めとする多くの有機化合物の合成において重要である。本合法法はマグネシウムカルベノイド及びリチウムカルベノイドの性質を巧みに利用した当研究室独自の手法である。本手法を用いることにより、立体特異的、あるいは立体選択的に所望の  $\beta, \gamma$ -不飽和エステル類を容易に合成することが可能であり、また *Z* 選択的にエンジン類を合成できる。本論文に記載された研究成果は全て前例の無い独創的成果であり有機合成上有用な反応である。本

論文の研究成果は、有機合成化学の進歩に寄与する事極めて大であり学位（博士）論文として充分価値あるものと認める。